

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA**

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN
PACIENTES BIPOLARES EUTÍMICOS . UN
ESTUDIO COMPARATIVO CON PACIENTES
ESQUIZOFRÉNICOS ESTABILIZADOS**

TESIS DOCTORAL, 2005

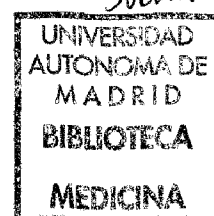
**Tesis presentada para optar al grado de Doctor en
la Facultad de Medicina de la Universidad
Autónoma de Madrid**

DOCTORANDO: EVA MARIA SÁNCHEZ MORLA


DIRECTORES


**PROFESOR ENRIQUE BACA BALDOMERO
DOCTOR JOSÉ LUIS SANTOS GOMEZ**

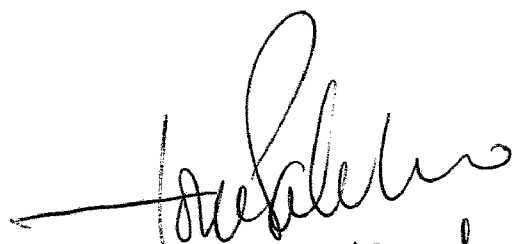
Ref. F.M. 25.620
Num.

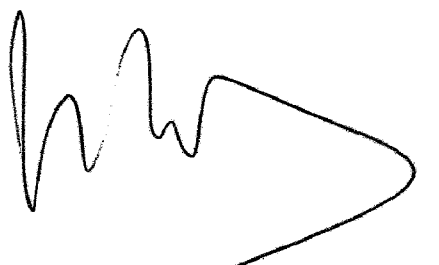


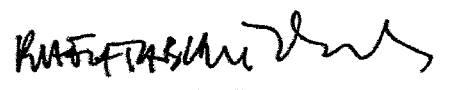
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Cobresaliente cum laude
Madrid, 21 Febrero 2006


J. GALIZ (PRESIDENTE)

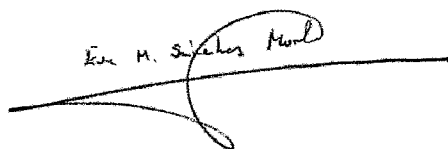

J. L. RUYUSO
Secretario


T. PALOMO
Vocal


Miguel Bernabé
Vocal


RAFAEL TABARES
Vocal.



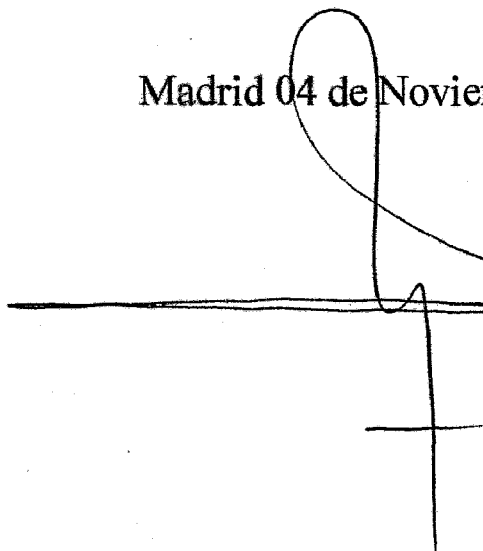

Eva M. Sánchez Moral

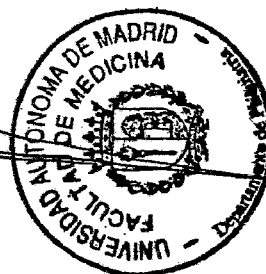
ENRIQUE BACA BALDOMERO, Catedrático de Psiquiatría de la
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA: Que D^a Eva María Sánchez Morla, ha realizado
bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su
Tesis Doctoral titulada "Evaluación neuropsicológica en pacientes
bipolares eutímicos. Un estudio comparativo con pacientes
esquizofrénicos estabilizados".

Revisado el presente trabajo quedo conforme con su presentación
para ser juzgado.

Madrid 04 de Noviembre de 2005





AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Luis Santos.

A M. Ángeles Villar, Milagros Martínez, M. José Vegas y Ana Aparicio, por su generosa colaboración en la realización de este trabajo.

Al Dr. Vicente Martínez Vizcaíno, por su indispensable ayuda en el diseño de este estudio y análisis de los resultados.

Al Profesor Enrique Baca.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Neuropsicología del trastorno bipolar	3
Rendimiento neuropsicológico durante los periodos de eutimia	5
Función intelectual general	21
Función ejecutiva	21
Atención	29
Memoria verbal	32
Memoria visual	36
Consideraciones metodológicas	37
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	40
METODOLOGÍA	42
RESULTADOS	68
DISCUSIÓN	146
CONCLUSIONES	195
BIBLIOGRAFÍA	200

INTRODUCCIÓN

El origen del concepto de trastorno bipolar proviene de la psiquiatría francesa del siglo XIX. En el mismo año, 1854, Falret describió la *locura circular* y Baillarger la *locura de doble forma*. En ambos casos, se destacaba que la manía y la depresión son manifestaciones diferentes de un único proceso. Años más tarde, en 1882, Kahlbaum describió la *ciclotimia*, caracterizada por episodios de excitación y depresión que no evolucionaban hacia la demencia. Kraepelin, en la sexta edición de su compendio de psiquiatría, publicado en 1899, formuló lo que se ha denominado la gran síntesis kraepeliniana. La demencia paranoide, la hebefrenia y la catatonía fueron agrupadas bajo el nombre de *demencia precoz*, siendo consideradas como manifestaciones de un mismo proceso. Esta entidad fue diferenciada de la *psicosis maniaco-depresiva*, donde quedaron englobadas las psicosis circulares y la manía. En la octava edición de 1913, consideró que la mayor parte de los cuadros melancólicos estaban incluidos en la *psicosis maniaco-depresiva*, señalando las tres principales características de este proceso: curso episódico, pronóstico benigno y presencia de antecedentes familiares de *psicosis maniaco-depresiva* (Goodwin y Jamison, 1990). Como afirma Colodrón (2002) la dicotomía kraepeliniana ha marcado el desarrollo de la psiquiatría durante todo un siglo y ha permitido que llegase a consolidarse como una especialidad médica. La nosología de Kraepelin ha hecho posible los recientes éxitos de los estudios de genética molecular en el campo de la psiquiatría, así como la elaboración de los modernos criterios operativos que han elevado el rigor de los estudios sobre los trastornos mentales. Sin embargo, la nosología de Kraepelin ha sido intensamente criticada desde sus orígenes (Hoche, 1912), hasta el momento actual (Craddock y Owen, 2005). Kraepelin, sobre todo influido por el concepto de *reacción exógena* de Bonhoeffer, tuvo en consideración las críticas recibidas de forma que, en 1920, rectificó parcialmente sus propuestas, llegando a afirmar que las entidades por él descritas se trataban de formas de enfermar. Sin embargo, los primeros estudios realizados siguiendo criterios metodológicos actuales, confirmaron las propuestas de Kraepelin. Rennie (1942) al realizar un seguimiento a largo plazo de pacientes maniaco-depresivos, concluyó que más del 90% evolucionaron hacia la remisión total, presentando períodos prolongados durante los cuales el paciente continuaba asintomático. Sin embargo, esta visión optimista de la enfermedad no ha sido confirmada por los estudios más modernos. Tohen et al (1990) en un seguimiento durante cuatro años de pacientes bipolares, llegó a la conclusión de que el 28% eran incapaces de desarrollar un trabajo con regularidad y el 19% no podían vivir de forma independiente;

este mismo autor (Tohen et al 2000) observó que el 63% de los bipolares no lograban alcanzar una recuperación funcional total, porcentaje similar (65%) al encontrado por Strawkowski et al (1998). En el trabajo de Tohen et al (2000) se puso de manifiesto que el deterioro funcional estaba presente incluso en pacientes que habían alcanzado la recuperación sindrómica; es decir, los pacientes bipolares continúan presentando un deterioro en su funcionamiento a pesar de encontrarse en remisión desde el punto de vista psicopatológico.

Además, la evolución de la sintomatología tampoco es tan favorable. Gitlin et al (1995) estudiaron durante un período de 5 años a 82 pacientes con un trastorno bipolar I. Sólo el 17% de los pacientes permanecieron eutímicos durante el período de seguimiento; la probabilidad de desarrollar un episodio afectivo que cumpla criterios en un período de 5 años fue del 73%; el 37% de las reagudizaciones ocurrieron durante el primer año de seguimiento. Los autores sugieren que la acumulación de reactivaciones psicopatológicas puede representar un proceso destructivo que conlleva un deterioro de su nivel de funcionamiento.

Es decir, los estudios más recientes sugieren que los niveles de recuperación del trastorno bipolar, tanto desde el punto de vista funcional, como desde el punto de vista psicopatológico, son muy reducidos. La causa de estos bajos niveles de recuperación no está aclarada. La existencia de un pobre nivel de funcionamiento social premórbido, los síntomas afectivos subclínicos interepisódicos, la historia previa de síntomas psicóticos o los antecedentes de abuso o dependencia de sustancias han sido considerados como factores que pueden condicionar el curso desfavorable del trastorno bipolar (Zárate et al 2000). Incluso el propio tratamiento psicofarmacológico ha sido implicado en el curso desfavorable. Es posible que la administración indiscriminada de antidepresivos durante períodos de tiempo muy prolongado haya empeorado el curso del trastorno (Zárate et al 2000); incluso la utilización prolongada de antipsicóticos puede estar asociada a un incremento en las exacerbaciones depresivas y a menores tasas de recuperación (Tohen et al 1990).

Por tanto, los datos disponibles actualmente indican que la evolución del trastorno bipolar se caracteriza por: 1) un alto grado de recurrencia. 2) un elevado porcentaje de pacientes

eutímicos que presenta sintomatología afectiva residual; 3) un marcado deterioro del nivel de funcionamiento. Es decir, características que difieren de las descripciones kraepelinianas.

En este contexto, el estudio de la función cognitiva de los pacientes bipolares adquiere una especial relevancia; sin embargo, hasta el momento ha sido poco estudiado. Al igual que sucede con la esquizofrenia, es posible que los pacientes bipolares estabilizados presenten un deterioro cognitivo que puede tener un intensa repercusión en su evolución psicopatológica y funcional.

Neuropsicología del trastorno bipolar

Es un hecho comprobado que los pacientes bipolares presentan un déficit de su funcionamiento cognitivo durante los periodos de exacerbación. Durante las reagudizaciones, se han descrito alteraciones en distintos test de función ejecutiva: Savard et al (1980) encontraron deteriorado el rendimiento en el test de formación de conceptos de la batería neuropsicológica Halstead-Reitan, McGrath et al (1997) y Martínez-Arán et al (2004a) en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), así como en test considerados de atención ejecutiva como el Trail Making Test (TMT) o el test de Stroop, mientras que Murphy et al (1999) y Sweeney et al (2000) observaron un rendimiento deteriorado en la versión computarizada de la Torre de Londres y en la memoria de trabajo espacial, dos subtest incluidos en el CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). La fluidez verbal sólo se ha encontrado deteriorada de manera selectiva en pacientes depresivos (Martínez-Arán et al 2004a). Asimismo, se han descrito de forma consistente alteraciones en la atención sostenida en pacientes maniacos (Liu et al, 2002; Sax et al, 1999) evaluados mediante diferentes versiones del Continuous Performance Test (CPT). Los déficits atencionales y de procesamiento de la información en los pacientes depresivos también han sido claramente establecidos (Koetsier et al, 2002; Brand y Jolles, 1987).

Los pacientes con un episodio depresivo presentan un deterioro en la memoria verbal, que afecta fundamentalmente al aprendizaje y al recuerdo, libre y con claves, mientras que la memoria de reconocimiento está conservada (Dunbar y Lishman, 1984) o se observa un mejor rendimiento con relación al recuerdo libre, sin que se constate la presencia de errores

por comisión (Massman et al 1992). En otros estudios se ha encontrado alterada la memoria de reconocimiento (Calev y Erwin, 1985; Wolfe et al 1987, Martínez-Arán et al 2004a). En el trabajo de Wolfe et al (1987) se observó una mayor afectación de la memoria verbal en los pacientes depresivos bipolares, con relación a los unipolares; el rendimiento de los bipolares fue similar al encontrado en los pacientes con corea de Huntington. Durante las fases maníacas se evidencia un deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo, con un aumento del número de intrusiones, lo que refleja la existencia de un patrón de aprendizaje y de asociación verbal idiosincrásico (Martínez-Arán et al, 2000). No obstante, Martínez-Arán et al (2004a) han descrito un rendimiento deficitario en el aprendizaje, recuerdo libre y con claves y en la memoria de reconocimiento en pacientes hipomaniacos. La memoria verbal, evaluada mediante el subtest memoria lógica de la Wechsler Memory Scale (WMS) también ha sido encontrada deteriorada tanto en bipolares depresivos, como en hipomaniacos (Martínez-Arán et al 2004a).

La memoria visual, estudiada mediante los correspondientes subtest de CANTAB, también ha sido encontrada alterada durante los períodos de manía (Murphy et al, 1999; Sweeney et al, 2000). Martínez-Arán et al (2004a), utilizando el subtest de reproducción visual de la WMS observó un rendimiento deteriorado tanto en bipolares en fase depresiva, como en hipomaniacos.

Por tanto, existen datos consistentes que demuestran que los pacientes bipolares reagudizados presentan una afectación cognitiva generalizada que afecta a distintos dominios neuropsicológicos, como función ejecutiva, atención, memoria verbal y memoria no verbal.

Sin embargo, el estudio de la función cognitiva durante los períodos de eutimia tiene un mayor interés, ya que: 1) la posible existencia de deterioro cognitivo durante los períodos de eutimia puede tener mayores implicaciones sobre el curso de la enfermedad y sobre el nivel de adaptación y funcionamiento social, que alteraciones cognitivas circunscritas a los períodos de exacerbación; 2) el funcionamiento cognitivo y su repercusión funcional no es bien conocido en los pacientes bipolares eutímicos, existiendo numerosas discrepancias; 3) la existencia de un déficit neuropsicológico estable, que persista durante los períodos de eutimia, constituiría un marcador de rasgo, que podría contribuir a esclarecer la patogenia de la enfermedad y a establecer diferencias con otros trastornos psiquiátricos graves.

Rendimiento neuropsicológico durante los periodos de eutimia del trastorno bipolar

A continuación se recoge una revisión bibliográfica sobre estudios neuropsicológicos realizados en pacientes bipolares eutímicos. En esta revisión se han recogido estudios que cumplen los siguientes criterios: 1) Artículos publicados en los últimos 20 años, en los que fueron evaluados pacientes bipolares eutímicos, comparando los resultados obtenidos bien con un grupo de sujetos control, con datos normativos o con otros trastornos psiquiátricos, especialmente con la esquizofrenia; 2) Utilización de criterios diagnósticos ampliamente reconocidos; 3) Evaluación cognitiva utilizando test neuropsicológicos estandarizados, que permitan la comparación de resultados entre los diferentes estudios; 4) Descripción clara de los resultados y estudio estadístico adecuado.

En cuanto al estado clínico de los pacientes bipolares, se han tenido en cuenta tanto los estudios con bipolares eutímicos, en los que se dan estrictos criterios de eutimia en función de las puntuaciones obtenidas en las escalas psicopatológicas, como los trabajos en los que se incluyen pacientes bipolares en remisión, pero en los que no se recoge una descripción precisa de la psicopatología existente en el momento de la evaluación, ni se proporcionan criterios de eutimia; estas circunstancias son señaladas en la revisión, ya que constituyen una limitación que debe influir a la hora de valorar los resultados. Asimismo, se resalta el que se haya realizado un adecuado control del efecto sobre el rendimiento cognitivo de la posible sintomatología afectiva subclínica, incluso cuando se hayan utilizado criterios de eutimia rigurosos tal como recomiendan Ferrier et al (1999). Hemos recogido 55 estudios que cumplen estos criterios y que están recogidos en la tabla 1.

En relación con la revisión, la clasificación de los test neuropsicológicos ha resultado complicada. Como afirman Quraishi y Frangou (2002) se pueden utilizar tres criterios de clasificación. 1) Agrupar los test según el proceso cognitivo en el que estén implicados, procedimiento utilizado por Lezak et al (2004). 2) Pueden ser clasificados según análisis estadísticos que permitan agrupar los test en clusters. Este procedimiento es complejo y para muchos test no existirían datos. 3) Abandonar cualquier intento de clasificación proporcionando los datos obtenidos en cada uno de los test utilizados. Este último método presenta numerosas desventajas, pudiendo ser una fuente de confusión.

Hemos creído más conveniente agrupar los test según el proceso cognitivo en el que pudieran estar implicados. Sin embargo, hemos encontrado numerosas discrepancias relativas a la pertenencia de cada test a un determinado dominio cognitivo. Estas discrepancias obedecen, en muchos casos, a que durante la ejecución del test intervienen diversos procesos cognitivos; no existe ningún test que pueda ser considerado específico de una única función cognitiva.

Nuestra clasificación se basa fundamentalmente en Lezak et al (2004), así como en la clasificación adoptada por Heinrichs y Zakzanis (1998) y Quraishi y Frangou (2002); asimismo, hemos asumido las modificaciones utilizadas por Thompson et al (2005) al englobar una serie de test dentro del subdominio atención ejecutiva. En la Tabla 2 se recoge la clasificación de los test cognitivos utilizada.

Tabla 1. Resumen de los estudios con bipolares eutímicos.

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Addington y Addington, 1997	ESQ: 59 evaluados durante una reagudización y tras su estabilización TB: 40 estabilizados CN: 40	CPT (estímulos degradados) UCLA-Span	Los ESQ presentaron un deterioro en el CPT que no se modifica tras la estabilización clínica. La sensibilidad A' está correlacionada con los síntomas negativos. Los TB no presentaron diferencias significativas ni con ESQ ni con CN, obteniendo puntuaciones intermedias.	<u>Limitaciones:</u> no se define eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva residual. <u>Conclusiones:</u> Los TB presentan alteraciones atencionales menos intensas que los ESQ. En los ESQ el déficit atencional está relacionado con los síntomas negativos.
Albus et al, 1996	TB: 17 (primer episodio) DU: 10 (primer episodio) ESQ: 27 (primer episodio) CN: 27	WCST, WAIS (información, similitudes, bloques, dígitos, clave de números), WMS (memoria lógica, memoria visual), CVLT, TMT, test de Stroop, CPT, SAT	En el CPT sólo los ESQ rindieron peor que los CN. En memoria verbal, los pacientes afectivos psicóticos rindieron peor que los CN, sin observar diferencias con los ESQ. En inteligencia verbal-fluidez verbal, procesamiento visuomotor, memoria visual y función ejecutiva, los afectivos-psicóticos rindieron peor que los CN e igual que los ESQ; no hubo diferencias entre afectivos-no psicóticos y CN.	<u>Limitaciones:</u> tamaño de la muestra de TB, muy reducido. No existe definición de eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva residual. <u>Conclusiones:</u> En los pacientes afectivos, la presencia o ausencia de síntomas psicóticos tiene una mayor repercusión sobre el rendimiento neuropsicológico que el diagnóstico.
Ali et al, 2000	TB: 26 Comparación con datos normativos	CPT, test de cancelación, TMT, test de Stroop, test de las categorías, FAS, WCST, CVLT	Deterioro en todas las pruebas de función ejecutiva, (excepto FAS), atención (test de cancelación y CPT) y en memoria verbal (aprendizaje y recuerdo) con reducción de las estrategias semánticas. No diferencias en inteligencia general.	<u>Limitaciones:</u> ausencia de grupo control. Muestra reducida, integrada por pacientes con una situación psicopatológica diversa. No controlan la sintomatología afectiva residual. <u>Conclusión:</u> Los TB presentan un amplio deterioro cognitivo, que se asocia con cambios neuroanatómicos (sobre todo aumento de volumen de hipocampo derecho).
Altshuler et al, 2004	TB: 40 (todos hombres) ESQ: 20 CN: 22	WCST, test de Stroop, TMT, FAS, CVLT, ROCFT, WAIS-R (vocabulario y bloques) Star Mirror Tracing Task, Pursuit Rotor Test, NART	En los TB se observa un peor rendimiento que en los CN en WCST, memoria verbal (aprendizaje y recuerdo libre y con claves) y memoria visual. Los TB obtuvieron mejor rendimiento que los ESQ en el WCST, TMT-B y en el Star Mirror Tracing Task, no encontrando diferencias en memoria verbal y visual y en Pursuit Rotor Test.	<u>Limitaciones:</u> Muestra reducida en la que sólo se incluyen hombres; resultados no generalizables. <u>Conclusiones:</u> Los TB presentan un deterioro neurocognitivo que afecta a memoria verbal y función ejecutiva, aunque existen un subgrupo de bipolares con una función ejecutiva conservada. El deterioro es de menor grado que el de los ESQ.
Atre-Vaidya et al, 1998	TB: 36 (mezcla de pacientes: 13 eutímicos y 23 reagudizados). Comparación con datos normativos.	CVLT, vocabulario, fluidez verbal, matrices de Raven y WAIS-R	Los TB presentan un peor rendimiento en fluidez verbal, función visuo-espacial y CVLT (aprendizaje y recuerdo). El déficit de memoria estuvo relacionado con un pobre funcionamiento psicosocial.	<u>Limitaciones:</u> ausencia de grupo control. Mezcla de pacientes eutímicos y reagudizados. No controlan la sintomatología afectiva. <u>Conclusiones:</u> Los TB eutímicos presentan un déficit cognitivo que está relacionado con el funcionamiento psicosocial.

Tabla 1. Resumen de los estudios con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Balanza-Martínez et al, 2005	TB-I: 15 (10 en remisión y 5 en manía subaguda) ESQ: 15 (7 ambulatorios y 8 reagudizados) CN: 26 Evaluación basal (T1) y a los 3 años (T2)	WCST, Fluidez verbal (FAS y categorías), Test de recuerdo de historias de Babcock, TMT, Stroop, Digit symbol	En las dos evaluaciones los TB y los ESQ tuvieron peor rendimiento que CN. El perfil cognitivo fue similar en TB y ESQ, no existiendo diferencias en ninguno de los test tras controlar por edad y años de evolución. En un análisis de regresión sólo la interferencia del Stroop predijo el rendimiento final.	<u>Limitaciones.</u> En T1 tanto los TB como los ESQ están en situación psicopatológica diversa. Sólo se evalúan TB-I. No se controla sintomatología afectiva. Todos los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> El deterioro cognitivo en TB-I en un período de seguimiento a tres años es estable y no específico de pacientes ESQ.
Bulbena y Berrios, 1993	33 deprimidos y 17 maníacos: que son sometidos a un seguimiento. 33 fueron reevaluados CN: 30	Test Standard de memoria (inmediata y diferida), Test de orientación lineal de Benton, tiempo de reacción con un instrumento computerizado, Schonell Graded Word Reading (CI premórbido), exploración neurológica con signos neurológicos menores	Los pacientes agudos presentan un deterioro en la memoria diferida, función visuoespacial y tiempo de reacción. Relación inversa entre edad de inicio y recuerdo inmediato. Durante la estabilización sólo se encontró alterada la función visuoespacial.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida, sin establecer criterios de eutimia y sin controlar sintomatología afectiva. Bateria NPS muy limitada. <u>Conclusiones.</u> Los pacientes afectivos agudos presentan deterioro en la atención, memoria y función espacial que desaparece o mejora durante el seguimiento. Existen formas "orgánicas" de trastornos afectivos asociadas a signos neurológicos menores y peor pronóstico.
Cavanagh et al, 2002	TB: 20 CN: 20 (equilibrados caso por caso)	CVLT, fluidez verbal (FAS), test de Stroop, Hayling Sentence Completion Test, BADS	Observan diferencias entre TB y CN en memoria verbal (aprendizaje, recuerdo y reconocimiento). No observaron diferencias en el resto de los test. Se observó correlación negativa entre el nº de ep. maníacos y la memoria (recuerdo y reconocimiento).	<u>Limitaciones:</u> muestra pequeña; los autores reconocen un mayor riesgo de errores tipo II. Admiten las dificultades que implica la recogida de información clínica. Utilizan un grupo control inusualmente sano. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un deterioro del aprendizaje y memoria verbal que puede tener implicaciones en la adherencia al tratamiento.
Clark et al, 2002	TB-I: 30 CN: 30	CANTAB (memoria espacial de trabajo, intradimensional-extradimensional, atención sostenida, torre de Londres), CVLT, Iowa Gambling Task	Los TB-I presentan un déficit de atención sostenida que se mantiene tras controlar los síntomas afectivos residuales. Los TB presentaron un deterioro en el aprendizaje verbal y en el funcionamiento ejecutivo que sería consecuencia de la presencia de síntomas afectivos residuales. El resto de las pruebas no estuvieron alteradas. Relación entre número de episodios / cronicidad con atención sostenida, memoria verbal y torre de Londres.	<u>Limitaciones.</u> Los pacientes estaban en tratamiento farmacológico <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un déficit de la atención sostenida. Este déficit puede constituir un marcador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar, proporcionando una diana para futuras investigaciones en el entendimiento del fenotipo y análisis de las redes neuronales implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad.

Tabla 1. Resumen de los estudios con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGÍA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Coffman et al, 1990	TB: 30 CN: 52	WAIS-R, WCST, WMS, TMT, VCAT, FTT, Cubos de Knox, Fluidez Verbal, Test de Pedboard, Test del ritmo de Seashore, test de las categorías, y rendimiento táctil Determinaciones volumétricas por RNM	Los TB rindieron peor que los CN en la mayor parte de los test con excepción del test del ritmo, FTT y memoria verbal El grado de deterioro estuvo relacionado con reducciones del área de estructuras <i>midsagital</i>	<u>Limitaciones:</u> no definen con precisión el estado clínico de los pacientes, no quedando claro si el paciente está eutímico. No se controla la presencia de sintomatología afectiva residual. <u>Conclusiones</u> ▪ Los TB presentan un deterioro cognitivo difuso similar al observado en la ESQ. ▪ El deterioro puede estar relacionado con la presencia de síntomas psicóticos.
Deckersbach et al, 2004	TB-I: 30 TOC: 30 CN: 30	CVLT	Los TB-I y TOC presentan menor rendimiento en el recuerdo libre a largo plazo y en las estrategias de organización verbal. En los TB-I la diferencia con los CN se mantuvo en el recuerdo libre a largo plazo incluso cuando se introduce una clave semántica, lo que los diferencia de los TOC que sí se benefician de la clave semántica.	<u>Limitaciones:</u> La definición de eutimia no es estricta. Sólo se evalúa la memoria verbal. <u>Conclusiones.</u> Los problemas de memoria episódica en pacientes con TB-I y TOC están mediados por diferentes grados de dificultad en la utilización de estrategias de codificación semántica, comparados con sujetos control.
Dickerson et al, 2001	TB: 26 ESQ: 74	RBANS (memoria inmediata y diferida, visuoes constructiva, atención y lenguaje) WAIS-R (información, dígitos)	Los TB solo se diferencian de los ESQ en el rendimiento obtenido en la memoria inmediata, así como en una serie de variables que miden el nivel de funcionamiento social.	<u>Limitaciones.</u> El estudio no ha sido diseñado para comparar el funcionamiento cognitivo de TB y ESQ. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan déficits cognitivos y sociales tan severos como los observados en los ESQ.
Dickerson et al. 2004	TB: 117	RBANS (memoria inmediata y diferida, visuoes constructiva atención y lenguaje), WAIS (subtest de secuencia de dígitos y letras, información), TMT-parte A.	El estatus laboral está relacionado con el rendimiento cognitivo (sobre todo con la memoria verbal inmediata), gravedad de los síntomas, curso (número de hospitalizaciones) y educación maternal; la historia de síntomas psicóticos no estuvo relacionada.	<u>Limitaciones.</u> El estudio tiene como objetivo identificar variables que puedan estar relacionadas con el estatus laboral en TB. <u>Conclusiones.</u> El estatus laboral de los TB estuvo especialmente relacionado con el rendimiento cognitivo especialmente con la memoria verbal inmediata.
Docherty et al, 1996	TB: 24 ESQ: 48 CN: 23	CPT, fluidez verbal, BNT, WAIS-R (similitudes), TMT	En fluidez verbal, los TB tuvieron un rendimiento mejor que los ESQ y peor que los CN. No se encontraron diferencias en el resto de los test utilizados	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida, sin clara definición de eutimia. Batería NPS limitada. No se controlan los síntomas afectivos residuales. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentaron un deterioro en la fluidez verbal.
Dupont et al, 1990	TB: 19 CN: 10	TMT-parte B, FAS, vocabulario, DSST, CVLT, test de la orientación de la línea, test de figuras, test de denominación de opuestos RNM: medidas volumétricas	Los TB rindieron peor que los CN en la clave de números. Los TB con lesiones en RNM (hiperintensidades subcorticales) tuvieron menor rendimiento en fluidez verbal, recuerdo en CVLT, test de orientación de la línea y DSST; también tuvieron historia de más hospitalizaciones.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida e integrada por pacientes en situación clínica muy diversa, en tratamiento farmacológico. Batería NPS limitada. <u>Conclusiones.</u> La etiología y significación clínica de lesiones subcorticales en RNM en los TB es controvertida.

Tabla 1. Resumen de los estudios con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Dupont et al, 1995	TB: 36 DU: 30 CN: 26	TMT, fluidez verbal (letras y categorías), CVLT RNM: medidas volumétricas	Los TB más jóvenes presentaron un incremento de volumen de sustancia blanca subcortical que está asociada a un deterioro cognitivo. Los DU no presentan estas alteraciones.	<u>Limitaciones.</u> No se define eutimia. La clínica afectiva residual no es controlada. Batería NPS limitada. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan alteraciones morfológicas subcorticales y deterioro cognitivo.
El-Badri et al, 2001	TB-I: 29 CN: 26	WAIS-R (dígitos, clave de números), CANTAB (memoria visual, torre de Londres), FAS, TMT y NART	Cluster función ejecutiva: no diferencias entre CN y TB. En el análisis univariado se observaron diferencias en la torre de Londres, pero no en el FAS. Cluster parietotemporal: se observaron diferencias entre TB y CN que afectaron a la memoria visual y procesamiento visuoespacial. El número de episodios estuvo relacionado con el TMT-B, memoria visual y torre de Londres.	<u>Limitaciones:</u> Muestra reducida; batería NPS limitada. No existe una definición de eutimia, ni los síntomas afectivos están controlados satisfactoriamente. Sólo se incluyen TB tipo I. <u>Conclusiones:</u> Los pacientes bipolares sufren una perturbación de la función cerebral que se mantiene durante la eutimia que es independiente de la edad, del sexo y de la edad de comienzo; cognitivamente se ven afectados en tareas visuoespaciales.
Ferrier et al, 1999	TB: 20 (curso desfavorable) TB: 21 (curso favorable) CN: 20	Clave de números, test de cancelación, TMT, Span de dígitos, Span visual (WMS), AVL T de Rey, ROFCT, FAS, torre de Londres	Los TB presentaron un deterioro en el rendimiento del TMT-B, AVL T, ROCFT (recuerdo), FAS, torre de Londres, span dígitos inversos, span visual inverso. Cuando la sintomatología depresiva residual es controlada, sólo persisten diferencias significativas en pruebas de función ejecutiva (FAS, TMT-B y span de dígitos inversos). No se observaron diferencias entre TB en función del curso.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño de la muestra. Los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un déficit en la función ejecutiva que sugiere la existencia de una disfunción prefrontal o de los circuitos mesolímbicos-prefrontales.
Fleck et al, 2003	TB: 14 maniacos hospitalizados (1º ingreso) TB: 14 eutímicos CN: 14	CVLT y NART	Los CN rindieron mejor que los TB maniacos y que los TB eutímicos en las 5 variables (aprendizaje, recuerdo libre y con claves, recuerdo inmediato y diferido) utilizadas para evaluar el rendimiento en el CVLT. En la memoria de reconocimiento no hubo diferencias entre los TB eutímicos y los CN (aciertos y discriminabilidad).	<u>Limitaciones.</u> Muestra muy reducida; se utiliza una batería NPS muy limitada y un número reducido de variables. Definición de eutimia demasiado amplia; no se controla la clínica afectiva residual. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan un deterioro estable de la memoria verbal que está presente desde la 1ª hospitalización; sólo la memoria de reconocimiento se ve afectada por la sintomatología afectiva. La alteración de la memoria se corresponde con un modelo subcortical de afectación cerebral.
Gard et al, 1999	TB eutímicos: 20 ESQ en tratamiento con Clozapina: 20 CN: 20	TMT, Executive Control Battery de Goldberg, Fluidez Verbal, Fluidez de Dibujo, WCST, WAIS-R (vocabulario, cubos)	Los TB sólo difieren de los controles en la fluidez de dibujo. Los ESQ rindieron peor que CN y TB en fluidez verbal y de dibujos, WCST, test de Goldberg y TMT-B. No hubo correlación entre puntuación en escalas psicopatológicas y variables cognitivas.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida; no se establecen criterios de eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva. Batería NPS limitada. <u>Conclusiones.</u> Los ESQ presentan un deterioro cognitivo global que no se ha podido establecer en los TB.

Tabla 1. Resumen de los estudios con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Gourovitch et al, 1999	TB: 7 gemelos monocigóticos afectados (3 eutímicos, 2 depresivos 2 maníacos) CN: 7 gemelos no afectados CN: 14	CPT WAIS-R, BNT, FAS, TMT, dígitos directos e inversos, test de orientación de línea, ROFCT, WCST, memoria de Brown-Petersen, WMS, CVLT, reconocimiento facial	No se observaron diferencias entre el gemelo afectado y el no afectado en ninguna medida salvo en el test reconocimiento facial. En los TB existe un déficit en la memoria verbal (recuerdo y reconocimiento; WMS-cociente) y visual.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño de la muestra. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan un déficit de memoria (visual y verbal) que puede estar condicionado genéticamente.
Harmer et al, 2002b	TB: 19 CN: 19	CANTAB: atención sostenida (RVIP). CPT sin sobrecarga ejecutiva CI premórbido: NART y WAIS (bloques)	CPT: menores niveles de aciertos y sensibilidad en los TB; las diferencias se mantienen después de controlar la sintomatología afectiva residual. El rendimiento se mantiene a lo largo de toda la tarea. No diferencias en el RVIP.	<u>Limitaciones.</u> Muestra de tamaño reducido. Batería NPS limitada a evaluar la atención. <u>Conclusiones.</u> En los TB existe un déficit de la atención sostenida que no puede ser explicada por un deterioro de la memoria de trabajo.
Hawkins et al, 1997	TB: 22 ESQ: 46 ▪ ESQ-negativos: 21 ▪ ESQ-no negativos: 25 CN: 26	DSST, dígitos directos e inversos, TMT, FAS, BNT, WAIS-R (aritmética y semejanzas)	No se observaron diferencias entre TB y CN en ninguna de las variables consideradas, excepto TMT-B y DSST. Los TB rindieron mejor que los ESQ en DSST, BNT. No hubo diferencias entre TB y ESQ no-negativos. Los TB obtuvieron mejor rendimiento en la mayor parte de las pruebas que los ESQ-negativos.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida, sin definición de eutimia/estabilidad; no controlan la sintomatología afectiva residual. Todos los pacientes están en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> El estatus cognitivo de los TB eutímicos es superior al de los ESQ. Los síntomas negativos se relacionan con el mayor deterioro cognitivo de los ESQ.
Jones et al, 1994	TB: 26 CN: 16 Epilépticos: 9 crisis parcial compleja, 8 de foco temporal	TMT, Stroop, Test de cancelación, Test de categorías (Halstead), WAIS-R (IQ), recuerdo selectivo de Buschke, recuerdo de historias de Babcock, ROFCT, CPT, Purdue Pegboard Test, otros test perceptivo-sensoriales.	Los TB presentaron un peor rendimiento en pruebas de atención ejecutiva respecto de los CN; no se observaron diferencias en el resto de las pruebas. Observaron un deterioro en el test de Stroop, en el TMT y en la memoria diferida en los pacientes con crisis parciales respecto de los TB y CN; los epilépticos rindieron peor que los TB en todo el dominio verbal.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño de la muestra reducido. Además, no se define eutimia de una forma precisa, ni se controlan los síntomas afectivos residuales. <u>Conclusiones.</u> Los pacientes con crisis parciales complejas, sobre todo localizadas en lóbulo temporal, presentan respecto de los TB mayor deterioro de la memoria diferida, lo que sugiere afectación del lóbulo temporal medio y estructuras adyacentes en esta tarea.
Kessing et al, 1998	DU: 118 (50 episodio único) TB: 28 CN: 58	CAMCOG, MDRS, MMSE, Gottfries-Brane-Steen Test, Global Deterioration Scale	El número de episodios afectivos y el tratamiento con litio se correlaciona con el rendimiento en el CAMCOG y MDRS. El número de episodios depresivos se correlaciona con el deterioro cognitivo, pero ni los episodios maníacos ni los mixtos se correlaciona con el rendimiento de ninguno de los 5 test administrados.	<u>Limitaciones.</u> No se establece distinción en el análisis de los resultados entre unipolares y bipolares. <u>Conclusiones.</u> El deterioro cognitivo en pacientes ambulatorios unipolares y bipolares parece estar asociado con el número de episodios afectivos.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Kieseppa et al, 2005	TB: 26 gemelos afectados (6 MZ y 20 DZ) CN: 19 cogemelos no afectados CN: 114 gemelos (46 pares de gemelos; 22 un solo gemelo)	CPT, WAIS-R (vocabulario, DSST), WMS (reproducción visual, memoria lógica, Span visual, Span de Dígitos), CVLT	Los pacientes, pero no los co-gemelos, muestran un deterioro en todos los test de memoria. La velocidad de procesamiento de la información tiene un efecto significativo en la eficiencia del aprendizaje y codificación.	<u>Conclusiones.</u> La rapidez de procesamiento de información está relacionada con el funcionamiento de la memoria en bipolares tipo I eutímicos. El déficit de la memoria verbal puede estar relacionado con factores genéticos.
Krabbendam et al, 2000	TB: 22 ESQ: 22 CN: 22	Versión de DSST, Versión de TMT, test de Stroop, AVLT de Rey. RNM cerebral	Los TB obtuvieron peor rendimiento que los CN en memoria verbal (recuerdo inmediato y diferido), atención selectiva y atención ejecutiva (TMT). No se encontraron diferencias entre TB-1 y TB-2. Las variables cognitivas y variables clínicas / psicopatológicas: no se observó relación con el número de episodios. No se observaron diferencias entre TB tratados con litio o con CBZ. El perfil del deterioro neuropsicológico en TB es similar al observado en ESQ. No se observó relación entre el funcionamiento cognitivo y la presencia de lesiones en RNM.	<u>Limitaciones.</u> Muestra de tamaño reducido; la eutimia no es definida con precisión y la sintomatología afectiva residual no es controlada. Los pacientes se encuentran en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan un déficit NPS generalizado de las mismas características que el observado en los ESQ, pero menos grave.
Kremen et al, 1998	39 familiares-ESQ 15 familiares-TB CN: 44	CPT-auditivo, Test de cancelación, WCST, TMT, Test de Stroop, Span de Dígitos, WMS (memoria lógica y reproducción visual), WAIS-R (Aritmética, DSST)	Los familiares de ESQ muestran déficit en la memoria visual y verbal, así como en la atención sostenida auditiva. No se observaron diferencias entre los familiares de bipolares y los controles.	<u>Conclusiones.</u> Las diferencias sugieren que TB y ESQ son distintos procesos, de forma que el deterioro NPS observado refleja la expresión de una predisposición genética que existe en la ESQ y no en el TB.
Liu et al, 2002	TB psicóticos: 46 TB no psicóticos: 46 DU no psicóticos: 22 ESQ: 41 CN: 345 Los TB y los ESQ fueron evaluados durante el ingreso y en el momento del alta.	CPT con estímulos degradados (DSCPT)	Los dos grupos de TB y los ESQ tuvieron deteriorada la capacidad de discriminar los estímulos diana. En el estado agudo los déficits de los TB fueron tan severos como los de los ESQ. Los ESQ no presentaron mejoría tras la estabilización clínica; los TB en eutimia mostraron una significativa mejoría, siendo el rendimiento similar en TB psicóticos y no psicóticos.	<u>Conclusiones.</u> La alteración en el CPT constituye un rasgo de vulnerabilidad para la esquizofrenia. En los TB, el rendimiento en el CPT depende del estado clínico, si bien persiste un cierto grado de alteración durante la eutimia.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Martínez-Arán et al, 2002a	TB eutímicos: 30 TB depresivos: 30	WAIS (DSST y vocabulario), TMT, FAS, test de Stroop, WCST, CVLT	Ambos grupos muestran patrones cognitivos similares, con excepción de la fluidez verbal. El funcionamiento social está relacionado con el nivel de sintomatología residual y con la fluidez verbal. Con relación a datos normativos, ambos grupos de TB presentaron un deterioro en el TMT y en CVLT (mayor afectación del recuerdo que del reconocimiento; no se benefician de la utilización de claves semánticas).	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida; no se utiliza grupo control. Las conclusiones se obtienen a partir de datos normativos. <u>Conclusiones.</u> En general, el rendimiento de los TB depresivos no difiere de los TB eutímicos. Los TB presentan un deterioro en la memoria verbal, que relacionan con una afectación en los procesos de codificación y recuperación; sugieren la existencia de una lesión frontal con una posible implicación temporo-hipocampal.
Martínez-Arán et al, 2002b	TB: 49 ESQ: 49	WAIS (DSST y vocabulario), TMT, FAS, WCST	Sólo se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de categorías completadas del WCST. El análisis discriminante canónico clasifica correctamente al 89.1% de los casos, utilizando variables cognitivas y psicopatológicas; las variables con mayor capacidad discriminante fueron las psicopatológicas y el FAS. Las variables psicopatológicas explican más del 40% de la varianza del funcionamiento social; en los TB, el FAS es la variable con mayor capacidad predictiva.	<u>Limitaciones.</u> Ausencia de un grupo control. Batería NPS limitada. <u>Conclusiones.</u> La disfunción cognitiva es más marcada en ESQ que en TB, si bien las diferencias son sólo cuantitativas. Las variables cognitivas son buenos predictores del nivel de funcionamiento social y del curso de la enfermedad.
Martínez-Arán et al, 2004a	TB depresivos: 30 TB maníacos: 34 TB eutímicos: 44 CN 30	WAIS-R(vocabulario), WCST, fluidez verbal, test de Stroop, TMT, CVLT, WMS (memoria lógica y reproducción visual)	Se observaron diferencias entre TB y CN independientemente de la situación clínica; hubo diferencias en 16 de las 19 variables cognitivas utilizadas. Los TB eutímicos rindieron peor que los CN en WCST (errores perseverativos), test de Stroop, fluidez (categorías), dígitos inversos. Memoria verbal: rindieron peor en todas las variables, menos en el reconocimiento; no se encontraron diferencias en la memoria verbal del WMS. No hubo diferencias en la memoria visual.	<u>Limitaciones.</u> No son evaluados los procesos atencionales. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un deterioro de la memoria verbal que se corresponde con una alteración de los procesos de recuperación y codificación; sugieren la existencia de una afectación frontal. Los pacientes con antecedentes psicóticos y los bipolares I tienen una mayor afectación. Existe una probable disfunción ejecutiva, que no ha podido ser constatada en todos los test.
Martínez-Arán et al, 2004b	TB: 40 CN: 30	WAIS-R (vocabulario, dígitos), WCST, fluidez verbal (FAS y categorías), TMT, test de Stroop y CVLT	Los TB obtuvieron peor rendimiento en función ejecutiva (WCST-errores perseverativos, TMT-B, dígitos inversos) y en memoria verbal (aprendizaje, recuerdo y reconocimiento), después de controlar variables de confusión. La memoria verbal estuvo relacionada con la cronicidad y con el número de episodios maníacos, así como con el nivel de funcionamiento social.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño de la muestra relativamente pequeño; no son evaluados los procesos atencionales ni la memoria visual. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un deterioro de la memoria verbal y de la función ejecutiva que se mantiene después de controlar la clínica depresiva subumbral.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
McIntosh et al, 2005	TB: 47 ESQ: 27 CN: 50 FAM-TB: 24 FAM-ESQ: 25 FAM-Mezcla: 27	WAIS-R, NART, RBMT, Test de sentencias Hailyng, FAS, Torre de Londres	La memoria estuvo deteriorada en todos los grupos con relación a los CN; en los ESQ la afectación fue más severa que en los TB. Las diferencias se mantienen cuando el CI es controlado. El rendimiento psicomotor estuvo deteriorado en todos los grupos. En todos los pacientes se observó deterioro en el FAS y la torre de Londres; las diferencias no se mantuvieron al controlar el CI.	<u>Limitaciones:</u> No se define eutimia, ni se controla la clínica afectiva residual. Los pacientes se encuentran en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones:</u> Las alteraciones cognitivas se relacionan con una vulnerabilidad genética para la esquizofrenia. Las alteraciones en la memoria están relacionadas con un incremento de vulnerabilidad para las psicosis en general.
McKay et al, 1995	TB: 12 DU: 33 Datos normativos.	RBMT, WCST, fluidez verbal (categorías). MMSE, Token Test, Naming Test de McKena, ROFCT	Deterioro en RBMT y fluidez verbal en los TB con relación a los DU.	<u>Limitaciones.</u> Ausencia de grupo control (comparación con datos normativos). Muestra reducida. No se define eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva residual. En tratamiento farmacológico <u>Conclusiones.</u> Los déficits NPS persistentes pueden ser un rasgo de los pacientes TB crónicos y graves.
Mojtabai et al, 2000	TB: 72 DU: 49 ESQ: 102 Todos primeros episodios psicóticos, evaluados 2 años después del episodio.	DSST, TMT, Test de Stroop, WMS (reproducción visual y aprendizaje verbal pareado), FAS, reconocimiento facial, Test de sentencias absurdas, WAIS-R (vocabulario e información), FTT	Los TB obtuvieron un rendimiento similar a los DU y superior a los ESQ en todas las pruebas, exceptuando reconocimiento facial y FTT.	<u>Limitaciones.</u> Ausencia de grupo control; no se define eutimia ni se controlan síntomas afectivos residuales. Todos los pacientes están en tratamiento farmacológico durante la evaluación. <u>Conclusiones.</u> Incluso desde el primer episodio los esquizofrénicos son distinguibles de los bipolares por su perfil de afectación NPS.
Morice, 1990	ESQ: 60 TB en remisión: 20 CN: 34	WAIS-R WCST	WCST: Ambos grupos de pacientes rindieron peor que los controles. No diferencias entre TB y ESQ. WAIS: los dos grupos de pacientes rindieron peor que los controles en todos los subtest. El CI verbal fue menor en la ESQ que en TB.	<u>Limitaciones:</u> no se define eutimia ni estabilización. No se controló la posible sintomatología afectiva subclínica. Muestra heterogénea, donde se incluyen pacientes ambulatorios y hospitalizados. Batería NPS muy limitada. <u>Conclusiones.</u> La inflexibilidad cognitiva y/o disfunción prefrontal no es específica de la esquizofrenia (aunque pudieran existir diferencias en la lateralidad).



Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Najt et al, 2005	TB: 27 (22 TB-I y 5 TB-II) CN: 25	CPT-Identical Pair	Los TB presentaron un peor rendimiento que los CN en las 4 variables consideradas (aciertos, sensibilidad d, estilo de respuesta y tiempo de reacción). La alteración persistió en los pacientes que no recibían antipsicóticos y cuando fueron eliminados los pacientes con dependencia al alcohol. No se observó relación entre las variables del CPT y la puntuación en las escalas ni los años de evolución de la enfermedad.	<u>Limitaciones.</u> La muestra está integrada por un grupo de pacientes depresivos, maníacos y eutímicos, clasificados siguiendo estrictos criterios. Reciben tratamientos psicofarmacológicos muy diferentes. <u>Conclusiones.</u> La severidad de la manía o la depresión no está relacionada con el rendimiento en el CPT. El deterioro en la atención sostenida es un marcador de rasgo asociado al trastorno bipolar.
Paradiso et al, 1997	TB: 11 DU: 21 CN: 19 (todos hombres)	TMT, test de Stroop, memoria (lista de palabras del CERAD), DSST	No hubo diferencias entre TB y CN. Los DU tuvieron un peor rendimiento en todas las pruebas	<u>Limitaciones.</u> Muestra muy reducida, con definición excesivamente amplia de eutimia (HAM \leq 14; MBRS \leq 16); no se controla la sintomatología residual. Batería NPS muy reducida. <u>Conclusiones.</u> Es posible que los TB presenten un deterioro cognitivo ligero-moderado. El perfil cognitivo de TB y DU es diferente.
Rossi et al, 2000	TB: 40 ESQ: 66 CN: 64	Versión computerizada del WCST	No encontraron diferencias entre TB y CN. Los CN rindieron mejor que los ESQ en el n° de categorías y el n° de errores totales. Los TB rindieron mejor que los ESQ sólo en el n° de errores totales.	<u>Limitaciones.</u> Se administra un único test, no se define el estado clínico y no se controlan posibles variables de confusión. La administración del WCST computerizado difiere del clásico y sus resultados no son equivalentes. <u>Conclusiones.</u> El déficit cognitivo en los TB es heterogéneo, más que en los ESQ.
Rubinsztein et al, 2000	TB-I: 18 CN: 18	CANTAB: memoria de reconocimiento espacial, SMTS/DMTS, Torre de Londres, Attentional set shifting task, Affective shifting task, Decision making test	Los TB obtuvieron peores resultados en el reconocimiento de modelos (55.6% con deterioro clínicamente significativo), reconocimiento espacial (27.8%), DMTS (27.8%). No existe disfunción ejecutiva si bien los tiempos de reacción están aumentados.	<u>Limitaciones.</u> El tamaño muestral y la utilización de fármacos. No evalúa memoria verbal. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos presentan un deterioro de la memoria de reconocimiento espacial; se aprecia una recuperación de la función ejecutiva que se había encontrado alterada durante los episodios maníacos. No se observaron lesiones sugerentes de alteración dorsolateral y ventromedial. No obstante, el enlentecimiento ejecutivo sugiere la existencia de un peor funcionamiento ejecutivo, de forma que se produce un enlentecimiento para mantener la precisión.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGÍA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Sapin et al, 1987.	TB: 20 (libres de fármaco) CN: 20	Test de retención visual de Benton, WAIS (Dígitos y Bloques), Test de reconocimiento facial, Street Gestalt Completion Test	No diferencias entre TB y CN en diseño de bloques, retención visual de Benton, span de dígitos y reconocimiento facial.	<u>Limitaciones.</u> El tamaño muestral es pequeño, no utiliza criterio de eutimia y la batería NPS es limitada. <u>Conclusiones.</u> No existen datos que hagan pensar en la existencia de una afectación lateralizada en TB eutímicos.
Schretlen et al, 2005	TB: 31 ESQ: 61 CN: 152	CPT, WCST, Fluidez verbal (FAS y categorías), Fluidez de dibujos, memoria verbal (HVLIT), Test de retención visual de Benton	Los TB presentan un deterioro en el CPT (aciertos y sensibilidad), fluidez de dibujos, memoria verbal (aprendizaje y recuerdo). No se observaron alteraciones en test de función ejecutiva.	<u>Limitaciones.</u> No definición clara de eutimia ni de la situación psicopatológica. Todos los pacientes evaluados están en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB muestran un deterioro cognitivo moderado, más selectivo que los esquizofrénicos, y que afecta a la memoria verbal (aprendizaje, recuerdo y reconocimiento). La memoria visual está conservada.
Seidman et al, 2002	TB psicóticos: 15 ESQ: 87 CN: 94	WAIS-R (Bloques, Dígitos, DSST), WCST, WMS (Memoria Lógica), TMT, CPT y escucha dicótica, WRAT, secuencia de posturas y secuencia gráfica, Test de orientación de la línea	Los TB presentan deterioro con relación a los CN en los dominios: memoria verbal, perceptual-motor (TMT, DSST), abstracción (WCST) y vigilancia (CPT y escucha dicótica). En general el tamaño del efecto fue grande. Los ESQ rindieron peor que los TB: abstracción, perceptual-motor, ejecutivo-motor (secuencia de posturas/gráficas) y vigilancia. El tamaño del efecto fue moderado, excepto para el dominio perceptual-motor que fue grande.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño reducido del grupo de TB. Todos los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. No se establece ni se controla la sintomatología afectiva residual. <u>Conclusiones.</u> Los dos grupos de pacientes tienen un perfil similar, pero los ESQ tienen un deterioro NPS más severo.
Seidman et al, 2003	TB psicóticos: 14 ESQ: 79 CN: 84	ROCFT	Los TB presentaron un peor rendimiento que los CN en la precisión de la copia y el recuerdo inmediato. No hubo diferencias con el rendimiento observado en los ESQ. Las diferencias se mantienen cuando se controlan variables sociodemográficas y CI, así como cuando la puntuación del recuerdo es corregido según la precisión de la copia.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño reducido del grupo de TB. Todos los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> El déficit observado en TB y ESQ es similar, aunque más marcado en los ESQ. La alteración no puede explicarse como consecuencia de una disfunción ejecutiva.
Strakowski et al, 2004	TB: 10 (no medicados) CN: 10	RNM funcional durante la realización del CPT-IP	No hubo diferencias en ninguna variable del CPT (aciertos, falsas alarmas y discriminabilidad). Sin embargo, se observaron diferencias en los patrones de activación cerebral: los TB presentaron mayor activación en zona límbica, paralímbica, CPFVL y corteza visual asociativa; los CN en gyrus fusiforme y corteza prefrontal medial.	<u>Limitaciones.</u> Tamaño de la muestra. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan una sobreactivación límbica bilateral durante la realización del CPT-IP, que podría ser una marcador de rasgo de la enfermedad.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Tabarés-Seisdedos et al, 2003	TB-1: 24 ESQ: 30	WAIS-R (vocabulario, DSST), WCST, fluidez verbal (FAS y categorías), test de Stroop, TMT, recuerdo de historias de Babcock, FTT	Se observaron diferencias entre ESQ y TB con historia familiar positiva de psicosis, en procesamiento visuo-motor y atención. Los ESQ rindieron peor que los TB en memoria verbal. La prueba con mayor capacidad predictiva de pertenecer al grupo con historia familiar de psicosis es el DSST.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida. Los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB con historia familiar de psicosis rindieron peor en atención y procesamiento visuo-motor que los pacientes sin historia familiar de psicosis.
Tam et al, 1998	ESQ estabilizados: 26 TB eutímicos con antecedentes psicóticos: 23 CN: 10	COGLAB (test de Mueller-Lyer, CPT con estímulos distractores, WCST-versión computarizada del WCST-, tiempo de reacción, enmascaramiento retrógrado y estimación de tamaño)	Los TB presentaron un deterioro del tiempo de reacción, WCST y en el enmascaramiento retrógrado. Los ESQ presentarían un deterioro en el WCST, CPT y enmascaramiento retrógrado y Mueller-Lyer. Mediante análisis discriminante el 72.2% de los TB y el 83.3% de los ESQ es clasificado correctamente con relación a los controles. Se obtuvo una función discriminante estadísticamente significativa que permite diferenciar TB de ESQ.	<u>Limitaciones:</u> no se define eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva. Muestra reducida. Evaluación NPS limitada. <u>Conclusiones.</u> Los test utilizados permiten diferenciar TB de ESQ. Los TB presentarían un deterioro de la función ejecutiva que ocuparía un lugar intermedio entre ESQ y CN. Los ESQ con más clínica negativa tendrían mayor afectación NPS que las formas paranoides.
Tam et al, 2004	TB: 27 ESQ positiva: 30 ESQ negativa: 22 Todos los pacientes sin tratamiento durante 1 mes	COGLAB	En el WCST los controles rindieron mejor que ambos grupos de ESQ; los TB rindieron mejor que los ESQ negativos. En el CPT sólo hubo diferencias entre ESQ negativos y controles. Se obtuvo una función discriminante canónica significativa, que permite diferenciar TB de ESQ negativos. No hubo diferencias entre los ESQ positivos y los TB en ninguna de las variables consideradas. Además, la función discriminante canónica no fue significativa.	<u>Limitaciones:</u> no se define eutimia, ni se controla la sintomatología afectiva. Muestra reducida. Evaluación NPS limitada. <u>Conclusiones:</u> los resultados no permiten afirmar que los ESQ positivos y negativos constituyan subgrupos diferentes. El modelo de afectación cognitiva es diferente en los TB en relación con los ESQ negativos; sin embargo no difiere con la ESQ positiva.
Tham et al, 1997	TB 26 Comparación con datos normativos.	Administran pruebas no habituales de razonamiento, memoria-aprendizaje verbal (CDVLT), TMT y FTT	Los TB obtuvieron un peor rendimiento general, en comparación con los datos normativos. El número de ingresos estuvo negativamente relacionado con el razonamiento, TMT e inteligencia general.	<u>Limitaciones.</u> Muestra reducida. No hay una definición de eutimia especificada, ni se controla la clínica afectiva residual. Ausencia de grupo control. Los pacientes están en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Existe una relación entre el rendimiento cognitivo y el número de ingresos, independientemente de que sean por manía o depresión.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Thompson et al, 2005	TB 63 (54 TB-1) CN 63	WAIS (DSST, dígitos) CANTAB (memoria espacial de trabajo, aprendizaje asociativo, SMTS /DMTS, torre de Londres, span espacial), TMT, test de Stroop, fluidez de dibujos, FAS, SOPT, AVLT de Rey	Los TB rindieron peor que los CN en: Atención-función ejecutiva: test vigilancia, torre de Londres, memoria de trabajo espacial. Memoria inmediata: span de dígitos y span espacial. Memoria verbal: aprendizaje, recuerdo y reconocimiento. Memoria no verbal: reconocimiento espacial, DMTS y aprendizaje asociativo. Se controlaron variables sociodemográficas y sintomatología subumbral. Se encontró relación entre variables evolutivas y algunas medidas NPS.	<u>Limitaciones.</u> Los pacientes se encuentran en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan un deterioro cognitivo global; sin embargo el porcentaje de pacientes afectados es muy variable. El deterioro cognitivo puede ser progresivo.
van Gorp et al, 1998	TB: 25 (13 con antecedentes alcohólicos) CN: 25	CVLT, ROCFT, WCST, fluidez verbal, test de Stroop, TMT, WAIS-R (bloques, vocabulario), NART	Los TB con y sin dependencia al alcohol rindieron peor que los CN en memoria verbal (aprendizaje y recuerdo). Los TB con dependencia al alcohol completaron menos categorías que los CN. No se observaron diferencias en el resto de los test. El número/duración de los episodios afectivos estuvo relacionado con la memoria verbal y la función ejecutiva.	<u>Limitaciones:</u> Tamaño de la muestra reducido. <u>Comentarios.</u> Primer trabajo publicado con una estricta definición de eutimia (<7 Ham-D y <6 YMRS). Los TB eutímicos tienen una afectación de la memoria verbal. La disfunción ejecutiva está circunscrita a TB con dependencia al alcohol.
van Gorp et al, 1999	TB: 31 CN: 18 Todos varones	CVLT, Memoria de procedimiento (Pursuit Motor Learning Test; Star Mirror Tracing Task). NART	Los TB rindieron peor que los CN en aprendizaje; los TB alcohólicos rindieron peor que los no alcohólicos. En el recuerdo, sólo los TB alcohólicos rindieron peor que los CN; los tres grupos presentaron el mismo rendimiento en los test que evalúan memoria de procedimiento.	<u>Limitaciones.</u> Sólo se incluyen varones en TB y CN. Todos los pacientes estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> Los TB presentan una alteración de la función del lóbulo temporal, pero no de los ganglios basales.
Wilder -Willis et al, 2001	TB: 14 CN: 12	Degraded Stimulous Continuous Performance Test (DSCPT), Digit Span Distractibility Test (DSDT), Grooved Pegboard Test (GPT).	Los TB presentaron tiempos de reacción más prolongados en DSCPT y GPT. Se observó una tendencia a un deterioro en la sensibilidad en los TB con el DSCPT. No hubo diferencias entre TB y CN en el DSDT. El peor rendimiento en los TB en el DSCPT y GPT no se asoció con la psicopatología ni con la medicación.	<u>Limitaciones.</u> Los TB están en remisión parcial o total, sin criterio estricto de eutimia. Tamaño muestral pequeño. Todos los pacientes (excepto uno) estaban en tratamiento farmacológico. <u>Conclusiones.</u> En los TB estabilizados puede objetivarse un deterioro en las habilidades motoras finas y los tiempos de reacción, incluso tras controlar la psicopatología y el efecto farmacológico. El deterioro en tareas atencionales puede reflejar un deterioro motor en los TB.

Tabla 1. Resumen de los estudios de trabajos con bipolares eutímicos (cont)

AUTOR	PACIENTES	NEUROPSICOLOGIA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Zalla et al, 2004	ESQ 25 TB 27 FAM-ESQ: 22 FAM-TB 33 CN 20	Fluidez verbal, WCST, Test de Stroop, TMT, WAIS-R (versión reducida)	Los ESQ rindieron peor que los CN en todas las variables. Los TB sólo obtuvieron un peor rendimiento en el test de Stroop. Ambos grupos de familiares sólo obtuvieron peor rendimiento en el test de Stroop. No se observaron diferencias entre ambos grupos de familiares.	<u>Limitaciones.</u> Definición amplia de eutimia (<16 MADRS y <7 BRMRS). Muestra reducida que justifica la falta de hallazgos. Además, puede existir un sesgo provocado que depende del reducido porcentaje de familiares que participa en el estudio. <u>Conclusiones.</u> Todos los grupos rinden peor en el test de Stroop, lo que supone un déficit en los procesos de inhibición que están relacionados con la atención selectiva y con el cortex cingular anterior. El estudio no sustenta la hipótesis de que la alteración de las funciones ejecutivas esté relacionada con algún tipo de susceptibilidad genética.
Zubieta et al, 2001	TB psicóticos: 15 CN: 15	WMS (memoria verbal y visual), Fluidez verbal (FAS y categorías), WCST; Test de Stroop, TOVA; Span de Dígitos, Test de imitación manual, Bead Tap Test	Los TB mostraron disminución del rendimiento en aprendizaje y memoria verbal, función ejecutiva (WCST y Stroop) y coordinación motora respecto de los CN. No se observaron diferencias en memoria visual, fluidez verbal y atención (tendencia de los TB a un menor rendimiento que los CN).	<u>Limitaciones.</u> Tamaño muestral pequeño. Sólo se incluyeron TB psicóticos, pueden incluirse así sólo TB con una forma más grave de la enfermedad. No se controla la sintomatología afectiva residual. <u>Conclusiones.</u> Los TB eutímicos demostraron reducciones en dominios cognitivos específicos. Estos déficits parecen relacionados con un curso más severo de la enfermedad y un peor funcionamiento social y laboral.

Abreviaturas

CN: controles. ESQ: esquizofrénicos. TB: trastorno bipolar. DU: Depresión Unipolar

AVLT: Auditory Verbal Learning Test. BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive System. BNT: Boston Naming Test. CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination. CANTAB: Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery. CDVLT: Claeson-Dahl Verbal Learning Test. CERAD: Clinical and Neuropsychological Assessment of Alzheimer's Disease. COGLAB: Battery of Cognitive Laboratory. CPT: Continuous Performance Test. DSCPT: Degraded Stimulus Continuous Performance Test. CVLT: California Verbal Learning Test. DRS: Dementia Rating Scale. DSST: Digit Symbol Substitution Test. FAM: Familiares. FTT: Finger Taping Test. MDRS: Mattis Dementia Rating Scale. MMSE: Mini-Mental State Examination. NART: National Adult Reading Test. NPS: Neuropsicológica. RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test. RNM: Resonancia Magnética Nuclear. ROFCT: test de la figura compleja de Rey-Osterreith. RVIP: Rapid Visual Information Processing. SAT: Span of Apprehension Test. SOPT: Self-Ordered Pointing Task. TMT: Trail Making Test. TOVA: Test of Variables of Attention. VCAT: Verbal Concept Formation Test. WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale Revised. WCST: Wisconsin Card Sorting Test. WMS: Wechsler Memory Scale. WRAT-R: Wide Range Achievement Test-Revised. YMRS: Young Mania Rating Scale.

Tabla 2.

Test utilizados en los estudios cognitivos: clasificación según dominios

Dominio	Test cognitivos
Inteligencia General	WAIS, WAIS-R, NART
Atención	CPTs, Test de cancelación, span de dígitos /letras directos, test de sustitución de dígitos
Función ejecutiva	
Atención ejecutiva y fluidez verbal	TMT, test de Stroop, dígitos inversos, fluidez verbal, memoria espacial de trabajo (CANTAB)
Flexibilidad y formación de conceptos	WCST, test de las Categorías, Attentional Set Shifting Task (CANTAB)
Planificación y resolución de problemas	Torre de Londres, Torre de Hanoi
Generales / no clasificados	BADS, Test de Iowa, Decision Making (CANTAB), test de Goldberg, COGLAB
Memoria verbal	CVLT, AVLT de Rey, test de recuerdo de las historias de Babcock, WMS (memoria lógica, aprendizaje verbal pareado)
Memoria visual	ROCFT, WMS (reproducción de dibujos), Test de retención visual de Benton, SMTS/DMTS (CANTAB)

Función intelectual general

El valor y la utilidad del cociente intelectual (CI) proporcionado por el WAIS o por el NART (Nacional Adult Reading Test) ha sido ampliamente debatido y cuestionado. Al margen de estas consideraciones, se dispone de datos consistentes que sugieren que el funcionamiento intelectual global no está afectado en pacientes bipolares. Mason (1956) comparó el rendimiento neuropsicológico global de individuos enrolados en la armada norteamericana, que posteriormente habían tenido una esquizofrenia o un trastorno afectivo psicótico, con los normales. Los sujetos que desarrollaron esquizofrenia presentaron un cociente intelectual inferior al de los pacientes afectivos y al de los controles normales; no se encontraron diferencias entre los pacientes afectivos y los controles. Robertson y Taylor (1985) tampoco observaron diferencias en bipolares estabilizados con relación a controles en una población penitenciaria; incluso los bipolares presentaron un CI verbal más elevado. Coffman et al (1990) no observaron diferencias en el cociente intelectual de bipolares con historia de síntomas psicóticos con relación a controles. Gilvarry et al (2000), en un estudio en el que se estableció el nivel intelectual premórbido utilizando el NART, comprobaron que los esquizofrénicos tuvieron un menor CI que los controles y que los pacientes afectivos. Altshuler et al (2004), Ferrier et al (1999), McIntosh et al (2005), Rubinsztein et al (2000) o Thompson et al (2005), utilizando el NART, no pudieron establecer diferencias entre controles y bipolares. Martínez-Arán et al (2004b), utilizando el subtest vocabulario del WAIS, tampoco observaron diferencias en el CI premórbido entre esos mismos grupos.

Función ejecutiva

Bajo el término función ejecutiva están englobados una serie de procesos cognitivos como la flexibilidad cognitiva, la abstracción y formación de conceptos, la planificación y resolución de problemas, los procesos de selección de información e inhibición de respuesta, atención selectiva, la memoria de trabajo o la monitorización y control de los procesos cognitivos. La función ejecutiva desempeña un papel clave en el control atencional, sobre todo en los cambios atencionales relacionados con las demandas ambientales, así como en distintos procesos relacionados con la memoria, como la organización de la información, codificación y recuperación. Así pues, bajo el término función ejecutiva se incluyen distintos procesos cognitivos.

Como se recoge en la tabla 2, hemos encontrado treinta y nueve estudios en los que se administró al menos una prueba que evaluaba la función ejecutiva en pacientes bipolares

estabilizados. Siguiendo a Quraishi y Frangou (2002) y a Thompson et al (2005) hemos clasificados los test de función ejecutiva utilizados en tres subdominios: 1) atención ejecutiva y fluidez verbal; 2) flexibilidad cognitiva y formación de conceptos; 3) planificación y resolución de problemas. Asimismo, hemos considerado un cuarto grupo para test que miden el funcionamiento ejecutivo de una forma global.

a) Atención ejecutiva – fluidez verbal.

Dentro de este apartado vamos a considerar: 1) Trail Making Test (TMT). Puede ser considerado tanto un test atencional como de función ejecutiva. La parte A tiene un marcado componente atencional, aunque también está relacionado con la función visuomotora; la parte B es un excelente indicador de flexibilidad cognitiva. Sin embargo, existe una fuerte correlación entre la parte A y la B, por lo que no puede ser considerado estrictamente como un test de flexibilidad cognitiva (Quraishi y Frangou, 2002; Lezak, 2004; pp 371-374). 2) Test de Stroop. Considerado como un test de interferencia, con un marcado componente atencional (Quraishi y Frangou, 2002; Lezak, 2004; pp 365-367). 3) Test de fluidez verbal. Se va a considerar la fluidez verbal por categorías (nombrar animales) y el FAS (fluidez verbal por letras; consiste en nombrar palabras que empiezan, por lo general, con las letras F, A y S).

Trail Making Test. Hemos encontrado 25 estudios en los que se administra el TMT-B a pacientes bipolares eutímicos. En aproximadamente la mitad de los casos (Ali et al 2000, Balanzá-Martínez et al 2005, Coffman et al 1990, Dupont et al 1995, El-Badri et al 2001, Ferrier et al 1999, Hawkins et al 1997, Jones et al 1994, Krabbendam et al 2000, Martínez-Arán et al 2002a y 2004b, Seidman et al 2002, Tham et al 1997) se observó un rendimiento deteriorado; además, en el estudio de Albus et al (1996), el rendimiento en el TMT-B estuvo alterado exclusivamente en pacientes con historia de síntomas psicóticos. En dos estudios (Ferrier et al 1999, Martínez-Arán et al 2004b), las diferencias se mantuvieron después de controlar la sintomatología depresiva subclínica; Sin embargo, en 11 estudios no se observaron diferencias (Altshuler et al 2004, Docherty et al 1996, Gard et al 1999, Gourovith et al 1999, Martínez-Arán et al 2004a, Paradiso et al 1997, Schretlen et al 2005, Thompson et al 2005, van Gorp et al, 1998, Zalla et al 2004). Tal vez el reducido tamaño de la muestras utilizadas pueda explicar estas discrepancias; sólo en 6 estudios (Altshuler et al 2004, Dupont et al 1995, Martínez-Arán et al 2004a y b, Schretlen et al 2005, Thompson et al 2005) el tamaño de la muestra de bipolares eutímicos fue superior a 30.

En diez estudios se comparó el rendimiento en el TMT-B entre bipolares y esquizofrénicos. En seis estudios no se encontraron diferencias entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos estabilizados (Albus et al 1996, Balanzá-Martínez et al 2005, Docherty et al 1996, Hawkins et al 1997, Kabbendam et al 2000, Martínez-Arán et al 2002b); en el trabajo de Albus et al 1996 el rendimiento en esquizofrénicos es similar a los bipolares con historia de síntomas psicóticos y en el trabajo de Hawkins et al 1997 la similitud en el rendimiento de los bipolares se establece con el subgrupo de esquizofrénicos no negativos. Por otra parte, en otros cuatro trabajos los bipolares tuvieron un mejor rendimiento que los esquizofrénicos (Altshuler et al 2004, Gard et al 1999, Mojtabai et al 2000, Seidman et al 2002). De nuevo nos encontramos, en general, ante estudios con claras limitaciones, como muestras con un tamaño muy reducido, ausencia de grupo control (Martínez-Arán et al 2002b, Mojtabai et al 2000), o una definición imprecisa o ausente de la situación psicopatológica.

Test de Stroop. Quince estudios han evaluado el test de Stroop en bipolares eutímicos. En ocho se ha encontrado un rendimiento deteriorado (Albus et al, 1996, Ali et al 2000, Balanzá-Martínez et al 2005, Jones et al 1994, Martínez-Arán et al 2004a, Thompson et al 2005, Zalla et al 2004, Zubieta et al 2001). Además, de nuevo Albus et al (1996) sólo encontraron un rendimiento deteriorado en los bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos. En siete estudios, el rendimiento no estuvo deteriorado respecto de los controles (Altshuler et al 2004, Cavanagh et al 2002, Krabbendam et al 2000, Martínez-Arán et al 2002a y 2004b, Paradiso et al 1997, van Gorp et al 1998).

Sólo cinco estudios, cuatro incluyendo un grupo control (Albus et al 1996, Altshuler et al 2004, Balanza-Martínez et al 2005 y Krabbendam et al, 2000) y uno sin grupo control (Mojtabai et al 2000) han comparado el rendimiento en el test de Stroop en esquizofrénicos y bipolares. Altshuler et al 2004, Balanzá-Martínez et al 2005 y Krabbendam et al, 2000 no encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes; Albus et al 1996 tampoco encontró diferencias entre pacientes afectivos psicóticos y esquizofrénicos. En el trabajo de Mojtabai et al 2000 los bipolares obtuvieron un rendimiento superior que los esquizofrénicos. En ningún caso se ha tenido en cuenta el perfil clínico de los pacientes esquizofrénicos.

De nuevo encontramos marcadas discrepancias entre los distintos autores. Como en el caso anterior, limitaciones como el pequeño tamaño de las muestras, así como otras

consideraciones metodológicas ya señaladas podrían explicar las diferencias de resultados obtenidos en distintos trabajos.

Fluidez verbal. En veintitrés publicaciones se ha estudiado la fluidez verbal (en 19 sólo el FAS; en 5 el FAS y la fluidez verbal por categorías). En nueve estudios se ha encontrado una disminución de la fluidez verbal por letras (Arte-Vahadilla et al 2000, en relación con datos normativos; Balanzá-Martínez et al, 2005; Coffman et al 1990; Docherty et al 1996; Dupont et al 1990 y 1995; Ferrier et al 1999; McIntosh et al 2005; McKay et al, 1995) o por categorías (Balanzá-Martínez et al, 2005; Dupont et al 1995; Martínez-Arán et al 2004a). En el resto, no se observó un rendimiento deficitario en la fluidez verbal por letras con relación a un grupo control (Altshuler et al 2004; Cavanagh et al 2002; El-Badri et al 2001; Gard et al 1999; Gourovith et al 1999; Hawkins et al 1997; Krabbendam et al 2000; Martínez-Arán et al 2004b, Schretlen et al 2005; Thompson et al 2005; van Gorp et al 1998; Zalla et al 2004; Zubieta et al 2001) o con relación a datos normativos (Ali et al 2000), ni un deterioro en el rendimiento en la fluidez verbal por categorías (Ali et al 2000; Schretlen et al, 2005; Zubieta et al, 2001).

En siete estudios se midió la fluidez verbal (FAS) en bipolares en relación con esquizofrénicos. En cuatro de estos trabajos (Altshuler et al 2004, Balanzá-Martínez et al 2005, Hawkins et al 1997 y Martínez-Arán et al 2002b) no observaron diferencias entre ambos grupos; hay que precisar que en uno de estos estudios no se incluyó un grupo control (Martínez-Arán et al 2002b) y que en el trabajo de Hawkins et al 1997 la ausencia de diferencias en el rendimiento se establece con el subgrupo de esquizofrénicos que ellos clasifican como no negativos. En tres estudios (Docherty et al 1996, Gard et al 1999 y Mojtabai et al 2000) los bipolares rindieron significativamente mejor que los esquizofrénicos en pruebas de fluidez verbal.

b) Memoria de trabajo

Span de dígitos inversos. Se trata de un test considerado como una medida de memoria de trabajo verbal (Lezak et al, 2004; pp 359-360). En doce trabajos se estudió el rendimiento de los bipolares eutímicos en esta prueba. De nuevo se obtienen resultados discrepantes. En seis estudios se observó un rendimiento deteriorado (Ferrier et al 1999, Martínez-Arán 2004a y 2004b, Morice 1990, Thompson et al 2005), mientras que Albus et al (1996) lo observaron sólo en bipolares con antecedentes psicóticos. En seis estudios (Altshuler et al 2005, El-Badri et al 2001, Gourovicht et al 1999, Hawkins et al 1997, Sapin et al 1987,

Zubieta et al, 2001) no se observaron diferencias entre ambos grupos. El estudio de Sapin et al (1987) tiene especial relevancia ya que fue realizado en pacientes sin tratamiento farmacológico.

Tres estudios han evaluado los dígitos inversos en esquizofrénicos y bipolares (Krabbendam et al 2000, Morice 1990, Seidman et al 2002), sin que se hayan observado diferencias en el rendimiento entre ambos grupos.

Memoria de trabajo espacial. Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio en el que se evalúe la memoria espacial de trabajo en los bipolares eutímicos. Thompson et al (2005) han descrito un deterioro que afectaría de forma significativa al 31.8% de los bipolares eutímicos.

c) Flexibilidad cognitiva – formación de conceptos.

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST) es el test más utilizado para evaluar este subdominio. Hasta el año 2005 se han publicado 18 trabajos en los que se había utilizado este test en bipolares eutímicos. En 7 trabajos no se encontraron diferencias entre bipolares y controles (Gard et al 1999, Gourovitch et al 1999, Rossi et al 2000, Schretlen et al 2005, van Gorp et al 1998, Tam et al 2004, Zalla et al 2001). En dos de estos trabajos se utilizaron versiones modificadas y computarizadas del WCST (Rossi et al 2000 y Tam et al 2004), lo que debe ser considerado como una limitación a la hora de comparar resultados; en cinco, la muestra tuvo un tamaño muy reducido (Gard et al 1999, Gourovitch et al 1999, Tam et al 2004, van Gorp et al 1998, Zalla et al 2004), no superando los 30 treinta bipolares. En el trabajo de van Gorp et al (1998), sólo los bipolares con dependencia de alcohol obtuvieron un peor rendimiento en este test.

En 7 estudios (Ali et al 2000, Balanzá-Martínez et al 2005, Coffman et al 1990, Morice 1990, Seidman et al 2002, Tam et al 1998, Zubieta et al 2001) se observó un rendimiento deteriorado; en los estudios de Coffman et al 1990 y Zubieta et al (2001) sólo se incluyeron bipolares eutímicos con historia de síntomas psicóticos. Martínez-Arán et al (2004a y 2004b) sólo observaron un mayor número de errores perseverativos, sin que difieran en el número de categorías completadas, mientras que en el estudio Altshuler et al 2004 se encontró justamente lo contrario (menor número de categorías completadas, sin que observen diferencias en los errores perseverativos). Por último, Albus et al 1996, sólo

observaron un rendimiento deteriorado en los bipolares eutímicos con historia de síntomas psicóticos; los bipolares sin antecedentes psicóticos rindieron igual que los controles. Sin embargo, muchos de estos estudios tienen evidentes limitaciones: utilización de datos normativos por ausencia de grupo control (Ali et al 2000), tamaños muestrales reducidos (Coffman et al 1990, Gard et al 1999, Morice 1990, Seidman et al 2002, Tam et al 1998 y 2004, Zubieta et al 2001), ausencia de definición de eutimia o falta de control de sintomatología afectiva residual (Coffman et al 1990, Morice 1990, Tam et al 1998 y 2004, Zubieta et al 2001). Este último aspecto tiene una especial relevancia ya que algunos autores han diferido que la afectación de la función ejecutiva observada en bipolares eutímicos podría depender específicamente de la presencia de sintomatología depresiva subclínica, a pesar de que los pacientes cumplieran una estricta definición de eutimia (Clark et al 2002).

El número de estudios realizados con una metodología satisfactoria (tamaño de la muestra suficiente, estricta definición de eutimia con control de la sintomatología afectiva subclínica) que han evaluado la flexibilidad cognitiva en bipolares eutímicos es muy limitado, existiendo datos contradictorios. Por otra parte, no han sido evaluadas otras medidas de este test, como el nivel conceptual de respuesta, que pueden ser consideradas como indicadores más específicos de la capacidad de formación de conceptos.

Utilizando otros test que evalúan más específicamente la formación de conceptos (test de las categorías, VCAT) se han observado diferencias entre bipolares eutímicos y controles (Coffman et al 1990). Por medio del Attentional Set Shifting Task del CANTAB, que podría ser considerado como similar al WCST, ni Clark et al (2002), ni Rubinsztein et al (2000) observaron diferencias entre bipolares eutímicos y controles.

Solamente nueve trabajos han comparado el rendimiento obtenida en el WCST de bipolares eutímicos y esquizofrénicos estabilizados. En tres estudios no fueron observadas diferencias entre ambos grupos (Balanzá-Martínez et al 2005, Morice 1990, Tam et al 2004), mientras que en seis, los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los bipolares en al menos una variable del WCST (Altshuler et al 2004, Gard et al 1999, Martínez-Arán et al 2002b, Rossi et al 2000, Seidman et al 2002 y Tam et al 1998). No obstante, existen discrepancias en las medidas del WCST en las se observaron diferencias. Cuatro autores (Altshuler et al 2004, Martínez-Arán et al 2002b, Morice 1990, Rossi et al 2000) no

observaron diferencias en los errores perseverativos, posiblemente la variable que mejor refleja la flexibilidad cognitiva. Rossi et al 2000 sólo observaron diferencias en el número de errores totales, medida inespecífica cuya significación es controvertida. El trabajo de Tam et al (2004) tiene un especial interés, ya que es el único que compara bipolares con posibles subtipos de esquizofrenia (negativa y no negativa); los autores constataron que los bipolares eutímicos obtenían un resultado similar al de los esquizofrénicos no negativos, presentando un rendimiento claramente superior al obtenido por los esquizofrénicos negativos.

No obstante, el número de trabajos realizados con una metodología adecuada (sobre todo con un tamaño muestral adecuado, disponiendo de grupo control, con definiciones de eutimia y estabilización y con un adecuado control de la sintomatología), que comparan la flexibilidad cognitiva en bipolares y esquizofrénicos estabilizados es muy escaso; realmente, sólo el estudio de Altshuler et al (2004) ha sido realizado con suficientes garantías metodológicas.

Algunos autores (van Gorp et al 1998; Zubietta et al 2001) han observado relación entre el rendimiento obtenido en el WCST y variables evolutivas (número de episodios depresivos o maníacos, duración de los episodios maníacos y número de ingresos). Sin embargo, sus resultados han de ser tomados con cautela ya que: 1) en general se utilizan muestras con un tamaño reducido; 2) realizan numerosos coeficientes de correlación, sin tener la precaución de aplicar alguna corrección para reducir el error tipo I. 3) La influencia de variables de confusión, sobre todo socio-demográficas no fue controlada.

Por tanto, se puede concluir que:

- El número de estudios que evalúan la flexibilidad cognitiva durante la fase de eutimia del trastorno bipolar es muy reducido y ofrecen resultados contradictorios que, en gran parte, tienen su origen en limitaciones metodológicas. No obstante, existen datos que sugieren la existencia de una alteración, sobre todo en pacientes bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos.
- Sólo se dispone de un estudio rigurosamente diseñado que compare esquizofrénicos y bipolares eutímicos. No obstante, algunos datos sugieren que los bipolares tienen un mejor rendimiento en este tipo de pruebas que los esquizofrénicos negativos, no existiendo diferencias con otros subtipos de esquizofrénicos. Sin embargo, este dato proviene de un estudio con una muestra muy reducida (Tam et al 2004).

- No se ha establecido de manera consistente la posible repercusión funcional de esta alteración.

d) Planificación y resolución de problemas.

Seis estudios han evaluado este subdominio en bipolares eutímicos con relación a un grupo control, utilizando todos ellos versiones computarizadas de la Torre de Londres (Clark et al 2002, El-Badri et al 2001, Ferrier et al 1999, McIntosh et al 2005, Rubinsztein et al 2000 y Thompson et al, 2005). De nuevo los resultados obtenidos son contradictorios. Clark et al (2002), Ferrier et al (1999), McIntosh et al (2005) y Rubinsztein et al (2000) no encontraron diferencias, mientras que El-Badri et al (2001) y Thompson et al (2005) si las encontraron. Sin embargo, es importante destacar algunas consideraciones. Tanto Clark et al (2002) como Ferrier et al (1999) observaron un peor rendimiento en los bipolares eutímicos antes de controlar la sintomatología depresiva subclínica. Sin embargo, cuando ésta fue controlada, la significación no se mantuvo. En el trabajo de McIntosh et al (2005), de nuevo se observó un peor rendimiento en los bipolares; en este caso, la significación no se mantuvo cuando el cociente intelectual fue controlado. Por último, en el trabajo de El-Badri et al (2001), aunque los bipolares eutímicos presentaron un rendimiento deteriorado, la sintomatología subclínica no fue controlada. En el estudio de Thompson et al (2005) el rendimiento en esta tarea estuvo deteriorado; la latencia en la iniciación y ejecución motora estuvo significativamente incrementada respecto de los controles. Sin embargo, si se mide la diferencia entre la ejecución motora y el tiempo de pensamiento, que nos proporcionaría un índice de planificación *per se*, los tiempos ya no difieren respecto de los controles.

Algunos de estos datos pueden sugerir que los bipolares eutímicos pueden presentar un deterioro de este subdominio ejecutivo que depende del nivel de la sintomatología depresiva subclínica. Hay que precisar que estos datos provienen de pacientes que han sido considerados eutímicos teniendo en cuenta criterios de eutimia muy estrictos, donde la puntuación obtenida en la escala de depresión de Hamilton fue inferior a siete puntos.

En el trabajo de Clark et al (2002) se observó una relación inversa entre el número de episodios afectivos o los años de evolución y el rendimiento obtenido en la Torre de Londres.

Tan sólo en el estudio de McIntosh et al (2005) se compara el rendimiento de bipolares eutímicos y esquizofrénicos en este subdominio ejecutivo (los esquizofrénicos y bipolares en este estudio tenían al menos un familiar de primer o segundo grado con esquizofrenia o trastorno bipolar, respectivamente). El rendimiento entre ambos grupos difirió únicamente antes de ajustar por el funcionamiento intelectual, no permaneciendo las diferencias al aplicar este ajuste.

No hemos podido encontrar ningún estudio que evalúe este subdominio utilizando otras pruebas neuropsicológicas, como las torres de Hanoi o Toronto.

En resumen, en todos los subdominios evaluados, los estudios publicados referentes a la función ejecutiva en pacientes bipolares eutímicos proporcionan datos discrepantes. Esto podría ser debido a: 1) Aspectos metodológicos relacionados con el tamaño de la muestra. En la gran mayoría de los trabajos se incluyen muestras de un tamaño muy reducido, lo que incrementa el riesgo de un error tipo II. 2) Otros factores metodológicos relacionados con la estricta definición de eutimia o el control de la sintomatología residual. 3) El posible efecto de los psicofármacos, factor que por cuestiones éticas es difícil de controlar al incluir a los pacientes en los estudios. 4) Diferencias en el perfil de pacientes bipolares incluidos en los distintos estudios.

Atención

Atención sostenida. Hasta el momento, 17 trabajos han evaluado la atención sostenida utilizando distintas versiones del CPT (Continuous Performance Test) en pacientes bipolares eutímicos; en ocho (Ali et al 2000, Clark et al 2002, Harmer et al 2002b, Liu et al 2002, Najt et al 2005, Schretlen et al 2005, Seidman et al 2002, Wilder-Willis et al 2001) se observó un deterioro de la atención sostenida. En los estudios de Clark et al (2002) y Harmer et al (2002b) se utilizó una versión del CPT incluida en el CANTAB (Rapid Visual Information Processing -RVIP); los autores observaron en bipolares un peor rendimiento que en los controles en la detección del objetivo y en la rapidez psicomotora, que se mantuvo tras controlar el efecto de los síntomas afectivos subclínicos. Los autores sugieren que el déficit en la atención sostenida puede representar un marcador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar. Asimismo, encontraron que el rendimiento en el RVIP está relacionado con el número de episodios afectivos (depresivos y maníacos), así como con los años de

evolución. La significación se mantuvo tras controlar el efecto de diversas variables demográficas. Este mismo grupo (Harmer et al 2002b) también observó un deterioro en el rendimiento obtenido en un CPT sin sobrecarga ejecutiva, confirmando que las alteraciones observadas en la atención sostenida no eran consecuencia de una disfunción ejecutiva. El trabajo de Liu et al (2002) también tiene un evidente interés. En este caso se utilizó un CPT con estímulos degradados (DS-CPT) en una muestra integrada por 92 bipolares (46 con historia de síntomas psicóticos y 46 sin historia de síntomas psicóticos). Los autores concluyeron que la característica del déficit atencional de los pacientes bipolares es compleja. En pacientes hospitalizados, el déficit observado es similar al encontrado en esquizofrénicos; el 53.3% de los bipolares maníacos presentan un rendimiento deficitario. En el momento del alta se observa una marcada mejoría, lo que no sucede en la esquizofrenia, aunque el rendimiento es peor que el hallado en el grupo control; tras la estabilización, el 20.0% de los bipolares presenta deterioro. Por último, en bipolares eutímicos en tratamiento ambulatorio, sólo se observan alteraciones en el DS-CPT en aproximadamente el 10% de los enfermos. No se observaron diferencias entre bipolares con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.

Najt et al (2005), utilizando otra modalidad de CPT, el CPT-IP (Identical Pairs), también observaron un deterioro en la atención sostenida. Sin embargo, llegan a conclusiones muy diferentes a las de Liu et al (2002). Para este grupo: a) la severidad de la manía o la depresión no está relacionada con el rendimiento en el CPT; b) el deterioro en la atención sostenida debe ser considerado como un marcador de rasgo y constituye un factor de vulnerabilidad para el trastorno bipolar. Schretlen et al (2005), utilizando el CPT de Conners, también observaron un peor rendimiento en los bipolares respecto de los controles. Seidman et al (2002), utilizando un CPT auditivo, encontraron un rendimiento deteriorado en bipolares con relación a los controles. Por último, en el trabajo de Wilder-Willis et al (2001), los bipolares presentaron deterioro significativo en los tiempos de reacción del DSCPT; además observaron una tendencia a un deterioro significativo en la sensibilidad, que es importante señalar ya que refleja sólo datos de un pequeño tamaño muestral.

En seis estudios (Albus et al 1996, Gourovith et al 1999, Jones et al 1994, Strakowski et al 2004, Tam et al 1998 y 2004) no se observaron diferencias en el rendimiento en el CPT en bipolares con relación a los controles. Sin embargo, en dos estudios (Gourovith et al 1999 y

Strakowski et al 2004), se utilizaron muestras muy reducidas; además los estudios no estuvieron diseñados específicamente para evaluar la función cognitiva. Asimismo, Tam et al (1998 y 2004) utilizan un CPT incluido en una batería computarizada (COGLAB) con una duración de administración excesivamente corta, lo que dificulta el hallazgo de diferencias de rendimiento en atención sostenida. No obstante, se encontraron datos consistentes que sugieren la presencia de una alteración de la atención sostenida en los pacientes bipolares. Sax et al (1999), mediante regresión multivariada, han podido predecir el rendimiento en el DS-CPT a partir de las medidas volumétricas prefrontales e hipocampales. Para estos autores, alteraciones de circuitos prefrontales-hipocampales podrían estar relacionadas con las alteraciones atencionales de los pacientes bipolares.

Muy pocos estudios han comparado el rendimiento en el CPT de pacientes con trastorno bipolar y pacientes con esquizofrenia, Addington y Addington (1997) y Docherty et al (1996) utilizaron un DS-CPT en muestras de bipolares y esquizofrénicos. En ambos estudios se concluyó que los bipolares eutímicos presentaron un rendimiento intermedio entre los esquizofrénicos y los controles, sin que se pudieran establecer diferencias significativas entre los bipolares y los otros dos grupos. Liu et al (2000), como ha sido comentado anteriormente, encuentra un mayor deterioro en esquizofrénicos, que no presentan mejoría tras la estabilización clínica; los bipolares en eutimia mostraron una significativa mejoría, el rendimiento fue similar en bipolares psicóticos y no-psicóticos. Siedman et al (2002), también encontraron un peor rendimiento en esquizofrénicos que en bipolares con antecedentes psicóticos, con un tamaño del efecto moderado. En el trabajo de Tam et al 2004 no se observan diferencias en el rendimiento en el CPT entre bipolares y esquizofrénicos; sólo hubo diferencias entre esquizofrénicos negativos y controles.

Atención selectiva. Se ha estudiado la atención selectiva en seis estudios mediante distintas variantes del test de sustitución de dígitos (DSST) y en dos mediante test de cancelación. En cuatro estudios, utilizando el DSST (Dupont et al 1990, Morice 1990, Seidman et al 2002, Thompson et al 2005) y en dos utilizando test de cancelación (Ali et al 2000, Jones et al 1994) los bipolares eutímicos presentaron un rendimiento deteriorado. Por tanto, existen datos consistentes que sugieren una alteración de la atención selectiva en bipolares eutímicos.

Memoria verbal

Los estudios que han evaluado la memoria verbal en pacientes bipolares han utilizado principalmente dos tipos de pruebas: 1) aprendizaje, recuerdo y reconocimiento de listas de palabras, como sucede en el test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), en el CVLT (California Verbal Learning Test) o en la lista de palabras del CERAD. 2) Recuerdo de historietas como el subtest memoria lógica de la escala de memoria de Wechsler (WMS) o el recuerdo de historias de Babcock.

Como ha quedado recogido en la tabla 1, la mayoría de los estudios que han utilizado test de aprendizaje auditivo-verbal han encontrado que los bipolares eutímicos presentan un deterioro que afecta a aprendizaje y recuerdo libre (Ali et al 2000, Arte-Vaidya et al 1998, Altshuler et al 2004, Cavanagh et al 2002, Deckersbach et al 2004, Dupont et al 1990 y 1995, Ferrier et al 1999, Fleck et al 2003, Kieseppä et al 2005, Krabbendam et al 2000, Martínez Arán et al 2002a, 2004a y 2004b, Schretlen et al 2005, Thompson et al 2005, van Gorp et al 1998 y 1999), sin que se encuentren datos discrepantes, con la excepción del estudio de Paradiso et al (1997). Sin embargo, este grupo utilizó una muestra muy pequeña, sólo 11 pacientes bipolares y, además, recurre a una lista de palabras obtenida de la batería CERAD, utilizada fundamentalmente en la evaluación de demencias. Los bipolares eutímicos también presentan un rendimiento deteriorado en el recuerdo con claves semánticas (Ali et al 2000; Altshuler et al 2004; Martínez-Arán et al 2004 a). Las alteraciones de memoria estarían presentes desde el primer episodio (Albus et al 1996; Fleck et al 2003). No obstante, debe tenerse en cuenta que en el estudio de Ferrier et al 1999 las diferencias significativas observadas desaparecen cuando la sintomatología depresiva subclínica fue controlada. Este hecho tiene especial relevancia, ya que en este trabajo utilizan criterios de eutimia muy estrictos; es decir, según estos autores, alteraciones psicopatológicas de muy baja intensidad pueden incidir significativamente en el rendimiento mnésico.

Los resultados relativos a la memoria de reconocimiento son menos concluyentes. En cuatro estudios no se observaron diferencias entre bipolares y controles (Altshuler et al 2004; Fleck et al 2003; Krabbendam et al 2000; Martínez-Arán 2004a; Schretlen et al 2005), mientras que cuatro estudios (Cavanagh et al 2002; Deckerbach et al 2004; Martínez-Arán et al 2004 b y Thompson et al 2005) encuentran alterada la memoria de reconocimiento en

bipolares. Van Gorp et al (1999) sólo encuentran alterada la memoria de reconocimiento en bipolares eutímicos con dependencia al alcohol. Posiblemente, la utilización de distintas (número de aciertos, falsos positivos, discriminabilidad) para evaluar la memoria de reconocimiento, pueda explicar en gran medida la discrepancia.

Cuando se utilizó como medida de la memoria verbal el recuerdo de historietas, en dos estudios que utilizan la WMS (Seidman et al 2002; Zubieta et al 2001) y en otro que administra las historias de Babcock (Balanzá-Martínez et al, 2005) se encontró un peor rendimiento en los pacientes bipolares que en los controles; en tres estudios, dos utilizando el WMS (Coffman et al 1990; Martínez-Arán et al 2004a) y uno utilizando las historias de Babcock (Jones et al 1994), no se observaron diferencias. La menor sensibilidad del recuerdo de historias para evaluar la memoria verbal (Zubieta et al 2001) puede explicar la discrepancias observadas que, por otra parte, sólo aparecen cuando se utiliza el recuerdo de historias.

McIntosh et al 2005 y McKay et al 1995, utilizando el RBMT (Rivermead Behavioral Memory Test), también observaron un deterioro en el rendimiento en bipolares eutímicos.

Varios autores han relacionado la disfunción en la memoria verbal con el número de episodios afectivos o con los años de evolución de la enfermedad (Cavanagh et al 2002; Kessing et al 1998; Martínez-Arán et al 2004a y b; van Gorp et al 1998), aunque existen datos discrepantes (Krabbendam et al 2000). No obstante, solamente en un estudio se mantiene la relación significativa después de controlar variables sociodemográficas (Cavanagh et al 2002). Para algunos autores este hecho tiene una gran relevancia; la existencia de un deterioro progresivo sería compatible con la existencia de un proceso neurodegenerativo que podría estar relacionado con una elevación de los niveles de cortisol durante los episodios afectivos (Cavanagh et al 2002; Martínez-Arán et al 2004a), aunque otros autores no han encontrado hallazgos que sustenten esta hipótesis (Thompson et al 2005).

La relación entre la alteración de la memoria verbal y la psicopatología son contradictorias. En principio, no se ha encontrado relación entre la psicopatología afectiva residual, evaluada mediante varias escalas psicopatológicas, y el rendimiento en la memoria verbal. Además, las diferencias observadas entre bipolares eutímicos y controles persisten después

de controlar la psicopatología afectiva residual (Cavanagh et al 2002); incluso estas alteraciones son más marcadas en bipolares con un curso favorable de la enfermedad que en bipolares con un peor pronóstico (Ferrier et al 1999). No obstante, Albus et al 1996, sólo observaron alteración de la memoria verbal en el subgrupo de bipolares con historia de sintomatología psicótica; éstos tendrían un rendimiento similar al de los esquizofrénicos, mientras que los bipolares sin antecedentes psicóticos rendirían igual que los controles. Sin embargo, Coffman et al (1990) utilizando la WMS en una muestra compuesta exclusivamente por bipolares con historia de síntomas psicóticos, no observaron diferencias con relación a los controles; Zubieta et al (2001) empleando el mismo instrumento y en una muestra con un perfil clínico similar, sí encontró diferencias significativas.

De los 18 estudios que hemos encontrado que comparan el rendimiento cognitivo entre bipolares y esquizofrénicos, en sólo 5 de ellos se evalúa la memoria verbal. En dos estudios (Altshuler et al 2004 y Krabbendam et al 2000) se utilizó un test de aprendizaje verbal (CVLT y AVLT de Rey), y en tres estudios (Mojtabai et al 2001; Seidman et al 2002; Tabarés-Seisdedos et al 2003) se utiliza el recuerdo de historias. En los dos estudios en los que se utilizan test auditivo verbales y en el estudio de Seidman et al (2002), en el que se utiliza la memoria lógica del WMS, no se pudieron encontrar diferencias entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos estabilizados. Sin embargo, en los estudios de Mojtabai et al (2001) y Tabarés-Seisdedos et al (2003), encontraron un mejor rendimiento en los bipolares estabilizados que en los esquizofrénicos.

Por tanto:

- Existen datos consistentes que sugieren que los pacientes bipolares eutímicos presentan una alteración de la memoria verbal que afecta al aprendizaje y recuerdo. Asimismo, puede afirmarse que el recuerdo con claves semánticas también está alterado (Ali et al 2000, Deckersbach et al 2004).
- Existen datos contradictorios con relación a la memoria de reconocimiento, si bien, cuando el reconocimiento es evaluado teniendo en cuenta tanto los aciertos como las falsas alarmas, la mayor parte de los estudios la encuentran alterada.

Por tanto, los déficits de memoria de los bipolares eutímicos estarían relacionados con una alteración de los procesos de codificación y recuperación, sin que se hayan encontrado indicios de alteración en el proceso de almacenamiento. Esto sugiere la afectación de

estructuras frontales o temporales o de la conectividad frontotemporal (Martínez-Arán et al 2004a). Alternativamente, algunos autores que no encuentran alteración en la memoria de reconocimiento, proponen que sólo estaría alterado el proceso de recuperación de información. Esta alteración recordaría a los trastornos de memoria relacionados con procesos subcorticales, como el Parkinson y la corea de Huntington (Massman et al, 1992), sugiriendo una afectación frontoestriatal.

Por otra parte, existen algunos aspectos relacionados con la memoria verbal de los bipolares que han sido insuficientemente estudiados y podrían aportar información relevante sobre la patogenia de la enfermedad:

- Solamente en un estudio (Deckersbach et al 2004) se ha estudiado la capacidad de organizar la información durante el aprendizaje y su relación con el rendimiento obtenido en las pruebas de recuerdo y reconocimiento; además, en este estudio sólo se incluye un número relativamente reducido de pacientes bipolares.
- No se dispone de datos que correlacionen los rendimientos obtenidos en la memoria verbal con el rendimiento obtenido en las pruebas ejecutivas.
- Las intrusiones y las perseveraciones durante las pruebas de memoria verbal tampoco han sido bien estudiadas en pacientes bipolares.

Asimismo, existen otras cuestiones todavía no suficientemente aclaradas.

- Como hemos visto anteriormente, muy pocos estudios (Martínez-Arán et al 2004, Zubietta et al 2001) han relacionado la memoria verbal con escalas que evalúen el nivel de funcionamiento y adaptación social del paciente.
- Existen datos contradictorios sobre la relación entre deterioro de la memoria de trabajo y años de evolución de la enfermedad, número de episodios depresivos, maníacos o totales. Además, en algunos trabajos que sí encontraron relación no comprobaron si esta relación se mantenía tras controlar variables sociodemográficas.
- Por último, son muy escasos los trabajos que han comparado las alteraciones de memoria verbal en bipolares eutímicos y esquizofrénicos estabilizados. Sólo dos estudios (Krabbendam et al 2000 y Altshuler et al 2004) han comparado la memoria verbal en bipolares eutímicos y esquizofrénicos estabilizados. Aunque se trata de estudios rigurosamente diseñados, sus conclusiones no pueden ser

generalizadas, en parte por el tamaño reducido de la muestra o porque sólo se incluyeron pacientes varones. Además, en ningún estudio se ha tenido en cuenta el perfil sintomatológico de los pacientes esquizofrénicos.

Memoria visual

Hemos encontrado 15 estudios que comparan la memoria visual en pacientes bipolares eutímicos con relación a controles. Para ello se han utilizado cuatro instrumentos: 1) el Test de la Figura Compleja de Rey; 2) la reproducción visual de la escala de memoria de Wechsler; 3) el test de retención visual de Benton; 4) los test de memoria visual del CANTAB (SMTS/DMTS). Salvo cuando se utiliza el CANTAB, en todos los casos se obtuvieron resultados contradictorios. Cinco estudios han utilizado el Test de Rey; en tres de ellos (Jones et al 1994; Ferrier et al 1999; Van Gorp et al 1998) no se observaron diferencias; hay que destacar que en el estudio de Ferrier et al (1999), las diferencias encontradas en el recuerdo inmediato no se mantuvieron cuando la sintomatología residual fue controlada. En dos estudios llevados a cabo con el máximo rigor metodológico (Altshuler et al 2004; Seidman et al 2003) se observaron diferencias. En el estudio de Seidman et al (2003), las diferencias no se mantuvieron cuando la puntuación obtenida en el recuerdo es controlada en función del grado de precisión de la copia. Asimismo, en el estudio de Seidman et al (2003), el grado de organización de la copia no estuvo relacionada con la actividad ejecutiva frontal. Los autores concluyeron que el deterioro en el recuerdo no puede ser explicado como consecuencia de una disfunción ejecutiva.

Tres estudios han utilizado el Test de retención de Benton. Mientras Sapin et al (1987) no observaron diferencias, Schretlen et al (2005) y Bulbena y Berrios (1993), encontraron un rendimiento deteriorado en bipolares eutímicos con relación a los controles. Hay que destacar que los 20 bipolares evaluados en el estudio de Sapin et al (1987) se encontraban libres de tratamiento farmacológico. En cuatro estudios se ha utilizado el test de reproducción visual del WMS. Albus et al (1996), Coffman et al (1990), Gourovitch et al (1999) y Kieseppä et al (2005), observaron deteriorado el rendimiento en pacientes bipolares eutímicos. En el estudio de Albus et al (1996) los bipolares eutímicos sin antecedentes de síntomas psicóticos rindieron igual que los controles. En el estudio de Gourovitch et al (1999), las diferencias fueron observadas en 7 gemelos monocigóticos en relación con el grupo control, sin observar diferencias con el gemelo no afectado. Los

autores proponen que el deterioro mnésico observado en los bipolares puede estar genéticamente condicionado. Solamente en dos estudios utilizando el WMS, Martínez-Arán et al (2004a) y Zubieta et al (2001), no encontraron diferencias entre bipolares eutímicos y controles.

En los tres estudios que utilizaron el CANTAB (El Badri et al 2001, Rubinsztein et al 2000 y Thompson et al 2005) se observó un deterioro de la memoria no verbal en los bipolares eutímicos. Alrededor de la cuarta parte de los pacientes bipolares eutímicos obtuvieron un rendimiento por debajo del percentil cinco, lo que los autores consideran como clínicamente significativo (Thompson et al, 2005).

Por tanto,

- Al contrario de lo que sucedía con la memoria verbal, los datos disponibles sobre la memoria visual en bipolares son contradictorios y en general provienen de muestras reducidas.
- Sólo un estudio evalúa la repercusión de las estrategias organizativas en el rendimiento (Seidman et al 2003). Por otra parte, en ningún estudio se ha evaluado la relación existente entre las pruebas de función ejecutiva y el rendimiento en la memoria visual.
- Solamente dos estudios (Altshuler et al 2004 y Seidman et al 2003) han comparado la memoria visual en bipolares y esquizofrénicos, no encontrando diferencias en el rendimiento observado.

Consideraciones metodológicas

La revisión bibliográfica comentada, nos permite hacer una serie de consideraciones metodológicas, que exponemos a continuación:

Muestra.

Es habitual, sobre todo en trabajos publicados antes de 1998-1999, que no se realice una definición precisa de eutimia, de forma que se garantice que bajo este término sólo han sido incluidos pacientes en remisión total. Van Gorp et al (1998) establecieron por primera vez unos criterios rigurosos de eutimia, que implican: 1) muy bajos niveles de psicopatología afectiva (menos de 7 puntos de en la escala de depresión de Hamilton y menos de 6 puntos

en la escala de manía de Young); 2) la situación de remisión total debe ser prolongada. Estos autores establecen una duración de tres meses, existiendo evaluaciones mensuales que confirmen la eutimia. Es importante determinar un período mínimo de duración de la remisión clínica previo a la realización de la evaluación, que no se especifica en la mayoría de los trabajos. Existen evidencias que indican que durante el periodo posterior a la remisión de un episodio afectivo agudo, los pacientes experimentan un incremento de la reactividad y labilidad emocional, que puede interferir con el rendimiento cognitivo (Kruger et al, 2003). En este sentido, Savitz et al (2005), sugieren que no se puede descartar que cambios funcionales relacionados con el estado de ánimo pudieran ser una posible causa de los déficits cognitivos asociados con el trastorno bipolar.

Ferrier et al (1999) y Clark et al (2002) demostraron que a pesar de incluir pacientes que cumplieran estrictamente los criterios de eutimia, la sintomatología depresiva subclínica que presentaban influían de manera significativa en el rendimiento neuropsicológico. Así pues, es necesario controlar mediante los adecuados procedimientos estadísticos la psicopatología afectiva subclínica.

Por tanto:

- Es necesario cuantificar mediante escalas la psicopatología afectiva de los pacientes bipolares en el momento de la realización de la prueba.
- Es importante definir el intervalo de duración de la eutimia previo a la evaluación neuropsicológica.
- Para poder controlar adecuadamente el efecto de la sintomatología afectiva residual, es necesario que las escalas de evaluación también sean administradas a los controles sanos.

Además, en la mayor parte de los casos se utilizan muestras muy pequeñas e integradas fundamentalmente por bipolares tipo I, donde los pacientes con historia de síntomas psicóticos están excesivamente representados (Balanzá-Martínez et al, 2005, Clark et al 2002, Deckersbach et al 2004, El-Badri et al 2001, Rubinsztein et al 2000, Seidman et al 2002 y 2003, Tabarés-Seisdedos et al 2003 y Zubieta et al 2001). Esto tiene algunos inconvenientes: 1) la utilización de muestra de reducido tamaño conlleva el riesgo de un aumento del error tipo II, sobre todo en cuando son comparadas variables donde el tamaño del efecto es pequeño o moderado; 2) en general, las conclusiones del estudio no pueden

ser generalizadas, dado que la muestra evaluada no es representativa de la población de bipolares.

Es preciso utilizar baterías neuropsicológicas que permitan evaluar los principales dominios cognitivos que parecen estar alterados en los pacientes bipolares. Asimismo, es más idóneo que estén integradas por test neuropsicológicos utilizados de forma habitual, para poder establecer así comparaciones entre los distintos estudios.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1. Comprobar la existencia de deterioro cognitivo en pacientes bipolares eutímicos.

1.1. Comprobar si existe deterioro en cada uno de los siguientes dominios cognitivos: memoria verbal, memoria visual, función ejecutiva y atención.

Hipótesis. En los pacientes bipolares eutímicos existe un deterioro cognitivo global que afecta a todos los dominios cognitivos considerados.

1.2. Evaluar si el deterioro en la memoria verbal está relacionado con una alteración en los procesos de codificación y recuperación o con el proceso de almacenamiento.

Hipótesis. El deterioro en la memoria verbal en bipolares eutímicos está relacionado con una alteración en los procesos de codificación y recuperación.

1.3. Comprobar si el posible deterioro de la memoria verbal está relacionado con la función ejecutiva.

Hipótesis. El deterioro de la memoria verbal en el trastorno bipolar está relacionado con una disfunción ejecutiva.

1.4. Comparar el rendimiento observado en cada uno de los dominios cognitivos considerados en pacientes bipolares eutímicos y pacientes esquizofrénicos, teniendo en cuenta en los pacientes esquizofrénicos la presencia de sintomatología deficitaria.

Hipótesis.

- Los pacientes bipolares tienen un mejor rendimiento que los esquizofrénicos en todos los dominios cognitivos considerados.
- Los pacientes bipolares obtienen un mejor rendimiento que los esquizofrénicos, tanto deficitarios, como no deficitarios.

1.5. Comparar el rendimiento mnésico en pacientes bipolares y pacientes esquizofrénicos. Comparar si existen diferencias en el perfil de afectación mnésica entre ambos grupos.

Hipótesis. Los bipolares eutímicos presentan diferencias cuantitativas y cualitativas con relación a los esquizofrénicos en la memoria verbal. Las diferencias se

mantienen cuando los esquizofrénicos son clasificados en deficitarios y no deficitarios.

2. Comprobar si existe relación entre el rendimiento cognitivo en bipolares eutímicos y variables clínicas relacionadas con la evolución del trastorno bipolar.

Hipótesis. Los años de evolución de la enfermedad y el número de episodios afectivos está relacionado con el funcionamiento cognitivo en bipolares eutímicos.

3. Comprobar la existencia de relación entre el rendimiento cognitivo y el nivel de funcionamiento en bipolares eutímicos.

Hipótesis. Los bipolares eutímicos presentan deterioro cognitivo que se asocia a un peor nivel de funcionamiento global.

METODOLOGIA

Se realiza un estudio de casos-control para evaluar el rendimiento neuropsicológico en pacientes bipolares eutímicos, esquizofrénicos estabilizados y sujetos voluntarios sanos.

Muestra

Pacientes. Fueron incluidos en este estudio setenta y tres pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (43 mujeres y 30 hombres), y ochenta y ocho pacientes diagnosticados de trastorno esquizofrénico (60 hombres y 28 mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 60 años. Los pacientes esquizofrénicos se subdividieron, a su vez, en esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios, según los criterios de esquizofrenia deficitaria de Carpenter (Carpenter et al 1988). Los pacientes fueron seleccionados a partir de una muestra de 204 pacientes bipolares incluidos en el Programa del Trastorno Bipolar y 536 pacientes esquizofrénicos incluidos en el Programa del Trastorno Psicótico del Hospital de Cuenca. Sólo tres pacientes diagnosticados de esquizofrenia y un paciente diagnosticado de trastorno bipolar rehusaron participar en el estudio; un paciente esquizofrénico fue eliminado por colaboración insuficiente. Todos los pacientes estaban clínicamente estabilizados y en tratamiento ambulatorio en la consulta del hospital. Previamente a la selección aleatoria fueron excluidos los pacientes con: 1) enfermedad médica o neurológica que pudiera causar deterioro neuropsicológico; 2) retraso mental; 3) antecedentes de abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias durante los dos años previos a la evaluación; 4) antecedente de tratamiento electroconvulsivo durante los últimos dos años; 5) antecedente de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia; 6) menos de seis años de educación.

Los pacientes fueron diagnosticados usando la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje-I del DSM-IV (SCID-I) (First et al 1997), administrada por un psiquiatra. Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios DSM-IV para el diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno Bipolar.

Todos los pacientes y controles firmaron por escrito el consentimiento informado después de una explicación detallada de las pruebas de evaluación administradas. En el mismo, se

indicaba la finalidad del estudio y las garantías de preservación de su intimidad. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Cuenca. Asimismo, el estudio fue sustentado por una beca de la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha (expediente nº 03016-01).

Pacientes Bipolares. Se encontraban en período de eutimia al menos durante los tres meses previos a la realización de la evaluación. Se definió eutimia según los criterios establecidos por van Gorp (van Gorp et al 1998) (menos de 7 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton y menos de 6 puntos en la Escala de Manía de Young, mantenidos durante tres evaluaciones mensuales consecutivas, la última coincidiendo con el momento de realizar la evaluación neuropsicológica). Todos los pacientes, menos dos, recibían algún tipo de tratamiento farmacológico, según queda recogido en la tabla 3. Los niveles medios en sangre de los pacientes en tratamiento con litio fueron: 0.71 (SD=0.18) mEq/l y tiempo medio de tratamiento fue de 99.8 (SD=52.8) meses.

Pacientes esquizofrénicos. Se incluyeron pacientes esquizofrénicos clínicamente estabilizados al menos durante tres meses previos a la realización de las pruebas. Todos los pacientes esquizofrénicos estaban en tratamiento antipsicótico, según queda recogido en la tabla 3.

Los pacientes fueron clasificados, por acuerdo de dos psiquiatras, como deficitarios y no deficitarios, siguiendo la clasificación de Carpenter. Los criterios operativos del *síndrome deficitario* utilizados fueron (Carpenter et al 1988):

1. Cumplir los Criterios DSM-IV de Esquizofrenia.
2. Al menos dos de los siguientes síntomas negativos: aplanamiento afectivo, rango emocional disminuido, alogia, pérdida de interés en actividades sociales y falta de objetivos.
3. Los síntomas negativos no se explican por otros factores que no sean los de la enfermedad, estos factores incluyen: ansiedad, efectos de la medicación, desconfianza, trastornos formales del pensamiento, alucinaciones o delirios, retraso mental, depresión y privación ambiental.
4. Cualquier combinación de dos o más síntomas negativos ha estado presente en los 12 meses precedentes. Estos síntomas pueden no detectarse en los episodios transitorios psicóticos agudos de desorganización o descompensación.

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos de bipolares y esquizofrénicos

	BIPOLARES	ESQUIZOFRENICOS
ESTABILIZADORES DEL HUMOR		
NUMERO DE ESTABILIZADORES		
Ninguno	2 (2.8%)	-
Uno	50 (68.4%)	-
Dos	21 (28.8%)	-
LITIO		
Monoterapia	29 (33.7%)	-
Con otro estabilizador	20 (27.4%)	-
Total	49 (67.1%)	-
CARBAMAZEPINA		
Monoterapia	9 (12.4%)	-
Con otro estabilizador	9 (12.4%)	-
Total	18 (24.7%)	-
VALPROATO		
Monoterapia	8 (11.0%)	-
Con otro estabilizador	1 (1.4%)	-
Total	9 (12.3%)	-
LAMOTRIGINA		
Monoterapia	3 (4.1%)	-
Con otro estabilizador	11 (15.1%)	-
Total	14 (19.2%)	-
OTROS		
	2 (2.8%)	-
ANTIPSICÓTICOS		
TÍPICOS		
	11 (15.1%)	20 (26.7%)
ATÍPICOS		
Clozapina	-	25 (28.4%)
Otros	19 (26.0%)	43 (44.9%)
Total	19 (26.0%)	68 (73.3%)
ANTIDEPRESIVOS		
	22 (30.1%)	9 (10.2%)
BENZODIAZEPINAS		
	17 (23.3%)	22 (25.0%)
ANTICOLINÉRGICOS		
	-	12 (13.6%)

Controles. El grupo control estuvo formado por 67 sujetos voluntarios (36 mujeres y 31 hombres) que aceptaron colaborar en el estudio. Cumplieron los mismos criterios de exclusión que los pacientes y se les administró la entrevista estructurada SCID para descartar historia de enfermedad psiquiátrica. Se excluyeron aquellos voluntarios con familiares de primer grado con diagnóstico de trastorno bipolar, psicosis u otro trastorno psiquiátrico. Los criterios de exclusión son los mismos que los utilizados para el grupo de pacientes. Estos sujetos proceden de la misma área geográfica y tienen el mismo origen social que el grupo de pacientes.

Evaluación clínica.

El estado clínico de los pacientes fue determinado utilizando la adaptación en castellano de las siguientes escalas clínicas: Escala de Depresión de Hamilton (Ramos-Brieva y Cordero-Villafañila, 1988), Escala Montgomery-Asberg de Depresión (MADRS) (Lobo et al 2002), Escala de Manía de Young (YMRS) (Colom et al 2002) y la Escala de psicopatología Positiva y Negativa (PANSS) (Peralta y Cuesta, 1994). Asimismo, se tuvieron en cuenta los dos primeros ítems de la MADRS (tristeza referida y tristeza observada) que miden específicamente humor depresivo.

Se evaluó la gravedad de la enfermedad con la subescala de la Impresión Clínica Global (ICG) (Guy, 1976) que mide severidad (rango de 1= sin enfermedad, a 7= entre los más gravemente enfermos). Se evaluó el nivel de funcionamiento con la escala de evaluación de la actividad global (EEAG) del DSM-IV (puntuación de 0 a 100).

Se utilizó la Escala de Discapacidad de Sheehan (Sheehan, 1983) para evaluar la discapacidad y deterioro funcional ocasionado por la enfermedad en tres dominios: laboral, vida social o actividades de ocio y responsabilidades familiares. Se trata de una prueba autoadministrada en una escala analógica visual de 10 puntos para cada ítem valorado. Se suman los tres ítems para obtener una medida global del deterioro de funcionamiento que va de 0 (sin deterioro) a 30 (extremadamente deteriorado).

Se administró la versión española (Rodríguez Fornells et al 1995) de la Escala de Calidad de Vida QLS de Heinrichs, Hanlon y Carpenter (Heinrichs et al 1984). Es una escala de calidad de vida diseñada para pacientes esquizofrénicos no hospitalizados, cuyo objetivo es

evaluar su funcionamiento independientemente de la sintomatología psicótica. La escala tiene interés para la evaluación de otros grupos diagnósticos, como los trastornos afectivos crónicos, y puede ser utilizada también en la evaluación clínica de estos pacientes (Heinrichs, 2000). Se trata de una entrevista semiestructurada en la que se valoran tanto los aspectos clínicos de la esquizofrenia crónica (síntomas negativos) como los aspectos de la conducta del enfermo. Conceptualmente los autores engloban en el déficit una dimensión intrapsíquica y tres dimensiones funcionales, que se exploran mediante los 21 ítems de que consta la escala. Se evalúan cuatro dimensiones: funciones intrapsíquicas, relaciones interpersonales, rol instrumental, relacionado con el nivel de actividad laboral y el grado de satisfacción, y objetos comunes y actividades cotidianas. Los ítems se puntúan siguiendo una escala que va de 0 a 6 según el funcionamiento del sujeto durante las cuatro últimas semanas en el área explorada, requiriendo todos los ítems, excepto dos, valoración por parte del clínico. A mayor puntuación en los ítems mejor funcionamiento, de tal modo que, generalmente, puntuaciones de 5 ó 6 indican funcionamiento normal, mientras que puntuaciones de 0 ó 1 indican deterioro grave en ese ítem. Al final se obtiene una puntuación global para cada una de las 4 dimensiones de que consta el instrumento, así como puntuación total, suma las puntuaciones obtenidas en las cuatro subescalas.

La información del curso de la enfermedad se obtuvo de los datos de la historia clínica del hospital de cada paciente.

En los controles se administró la Escala de Depresión de Hamilton y la de Montgomery-Asberg, así como la Escala de Manía de Young, y se evaluó el EEAG.

Evaluación neuropsicológica.

Fueron evaluados diferentes dominios cognitivos: función ejecutiva, atención, memoria verbal y memoria no verbal. Para ello fueron seleccionados test neuropsicológicos disponibles y ampliamente utilizados para facilitar la comparación de los resultados obtenidos con otros estudios. Los test seleccionados fueron adscritos a los distintos dominios cognitivos, en función de la literatura neuropsicológica disponible (Heinrichs y Zakzanis, 1998; Lezak et al, 2004; Quarashi y Frangou 2002, Thompson et al 2005). No obstante, hay que destacar que ninguno de los test utilizados puede ser considerado como

específico de una única función neuropsicológica, ya que para su correcta realización intervienen distintas habilidades cognitivas. La clasificación de los test neuropsicológicos según los distintos dominios fue la siguiente:

Función ejecutiva: 1) Wisconsin Card Sorting Test; 2) Torre de Hanoi; 3) Fluidez verbal (Asociación verbal controlada y fluidez por categorías); 4) Trail Making Test; 5) Test de Stroop; 6) WAIS-III: Subtest Span de Dígitos.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Se trata de un test diseñado en 1948 (Berg, 1948) para el estudio de pacientes neurológicos. Permite evaluar la capacidad de abstracción y formación de conceptos, resolución de problemas y habilidad para modificar estrategias cognitivas en respuesta a cambios en las contingencias medioambientales (flexibilidad cognitiva) y es considerado un indicador del funcionamiento del cortex prefrontal (Milner, 1963; Heaton et al, 1993; Lezak et al, 2004), lo que es sustentado por estudios de neuroimagen funcional (Weinberger, 1986).

En sucesivos ensayos se pide a los sujetos que emparejen cartas con una de las cuatro presentadas como guía (un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas, y cuatro círculos azules). La tarea consiste en clasificar las 128 cartas. Cada una contienen entre una y cuatro figuras iguales; hay 4 tipos de figuras (triángulos, círculos, cruces y estrellas), que pueden ser de 4 colores (rojo, verde, azul y amarillo). El paciente debe clasificar las cartas en función de tres posibles criterios (color, forma y número) que debe deducir de las respuestas del evaluador al colocar las cartas, ya que nunca recibe instrucciones explícitas. El criterio de clasificación cambia sin previo aviso a lo largo de la administración del test; sólo se le informa si cada carta es colocada de forma correcta o incorrecta. Cuando ha clasificado consecutivamente 10 cartas de manera correcta se considera que el paciente ha concluido una categoría (color, forma o número); en este momento se cambia el criterio de clasificación sin informar al paciente de ello. El test concluye cuando el paciente ha completado seis categorías o cuando ha terminado de colocar las 128 cartas. De forma continua los sujetos deben monitorizar y revisar su pensamiento acerca de i) qué dimensiones (y cuántas) se deben tener en cuenta en cada ensayo, y ii) qué estrategias de resolución deben ser necesarias para ser revisadas o abandonadas a medida que avanza el test.

El sistema de corrección es con puntuaciones múltiples. En este test se aplica el término perseveración cuando el sujeto persiste en responder a un criterio de clasificación (color, forma o número) que no es correcto. Cuando se dos respuestas incorrectas que siguen el mismo criterio erróneo de clasificación, se considera que se ha establecido un principio perseverativo. Las respuestas que se atienen a este principio de perseveración, son denominadas respuestas perseverativas, prescindiendo de que sean correctas o incorrectas. Las respuestas que no se asocian con el principio de perseveración se consideran no perseverativas. En la evaluación del rendimiento del test en cada sujeto se consideran las siguientes variables:

- Número de categorías completadas: número de secuencias de diez respuestas correctas consecutivas, que siguen el criterio de clasificación de una categoría, dadas por el sujeto en la prueba.
- Número total de cartas administradas: número total de respuestas dadas por el sujeto.
- Número de respuestas correctas
- Número y porcentaje de errores totales
- Número y porcentaje de respuestas perseverativas
- Número y porcentaje de errores perseverativos
- Número y porcentaje de errores no perseverativos
- Número y porcentaje de nivel conceptual de respuesta: Refleja la comprensión de los principios de clasificación. El nivel conceptual de respuesta se obtiene contando el número de series de tres o más respuestas correctas consecutivas. Refleja la comprensión de los principios de clasificación del test y es considerada como una medida de abstracción y formación de conceptos (Lezak et al, 2004).
- Número de cartas administradas para completar la primera categoría. Proporciona información sobre la conceptualización inicial antes de que se produzca un cambio de ordenación.
- Fracazos en el mantenimiento de la serie: número de ocasiones en las que el sujeto comete un error tras haber realizado seis o más respuestas correctas de forma consecutiva y luego comete un error antes de completar la categoría con éxito.
- Número de respuestas peculiares: número de respuestas que no se corresponden con los criterios de clasificación (color, forma o número).

Aunque serán analizadas la totalidad de las variables descritas, vamos a considerar tres variables como especialmente representativas:

- Número de categorías completadas. Esta medida proporciona una visión general del rendimiento obtenido en el test.
- Porcentaje de errores perseverativos. Es considerado como una medida que refleja preferentemente la flexibilidad cognitiva. Se ha preferido al número de errores perseverativos, porque el número que proporciona está corregido en función del número de cartas administradas.
- Porcentaje de nivel conceptual de respuesta. Es considerado como la medida que mejor refleja la capacidad de abstracción y formación de conceptos (Everett et al 2001).

Otros errores pueden representar conjeturas, pérdida del criterio, u ocasionalmente un esfuerzo erróneo para concebir un esquema complejo, que generalmente indica que un sujeto inteligente verbalmente ha fallado en mantener el modelo de las respuestas del examinador o se resiste a aceptar la simplicidad de la solución. El número de cartas administradas para completar la primera categoría, y el fracaso en el mantenimiento de la serie, reflejan un incremento en la rapidez en llevar a cabo series siguientes (Lezak et al, 2004; pp 587).

Se ha demostrado un efecto de la edad en el estudio original y en estudios normativos, pero generalmente es inconsecuente antes de los setenta años (Boone et al 1993); con la edad se produce una disminución de la cantidad de información que puede ser almacenada o procesada en la memoria de trabajo, sin que se afecte la flexibilidad cognitiva (Hartman et al 2001). Los efectos relacionados con la edad en el rendimiento del WCST se atribuyen también a una pobre utilización en la información de feedback y a reducciones en la velocidad de procesamiento de la información. La educación tiene una pequeña afectación sobre el rendimiento del WCST (Boone et al 1993).

Se ha realizado el análisis factorial del WCST en estudios previos con poblaciones de pacientes, considerándose una prueba multidimensional. Sullivan et al (1993), en un estudio que incluye pacientes esquizofrénicos, pacientes alcohólicos y pacientes con lesiones frontales, encuentra que las puntuaciones obtenidas podían reducirse a tres factores: "perseveración", que incluía el número de categorías completadas con los errores perseverativos; "sorting ineficiente", que incluía el fracaso en mantener el set; y el "factor

no perseverativo”, que incluía las respuestas peculiares. Bell et al (1997) también obtiene factores similares. Cuesta et al (1995) en un análisis factorial realizado con una muestra de pacientes esquizofrénicos encontraron tres factores. Sólo el factor “perseveración” puede medir la actividad del córtex prefrontal dorsolateral. Cuando hay una disfunción en esta área se observa un menor número de categorías completadas y un incremento de los errores perseverativos en pacientes esquizofrénicos. Spreen y Strauss (1998) en un estudio con pacientes orgánicos, concluyen que pueden diferenciarse dos factores: la resolución de problemas (número de categorías, errores totales y respuestas perseverativas) y el fracaso para mantener la serie. Estos factores podrían corresponderse con procesos cognitivos diferenciados; el primero una alteración en la resolución de problemas y el segundo una disfunción atencional. En el trabajo de Pérez Jiménez (2003) realizado con pacientes esquizofrénicos, se obtuvieron resultados que se aproximan a los de Spreen y Strauss (1998). La mayoría de las variables quedaron incluidas en el factor perseverativo: errores perseverativos, cartas administradas, nivel de respuesta conceptual, categorías completadas y cartas para la primera categoría. Los errores no perseverativos y los fracasos en mantener la serie sugirieron la existencia de un factor atencional.

Torre de Hanoi. Desde que su introducción en el campo de la neuropsicología (Simon, 1975), la Torre de Hanoi ha sido considerada como un instrumento prototipo para el estudio de la planificación, capacidad de resolución de problemas y función cognitiva de alto nivel. No obstante, requiere otras habilidades para un adecuado rendimiento, como la memoria de trabajo, la inhibición de respuesta y la memoria visuoespacial (Carlin et al 2000). La Torre de Hanoi es considerada como un instrumento análogo a la Torre de Londres; sin embargo, no miden exactamente las mismas habilidades (Goel y Grafman 1995) y la correlación entre el rendimiento de las dos tareas es baja ($r=.37$) (Humes et al 1997). La complejidad de la torre de Hanoi es mayor, de forma que no puede ser considerado como un test que sólo valora la planificación y el componente atencional, como la Torre de Londres. La Torre de Hanoi implica mayores demandas de la memoria de trabajo, de la capacidad para inhibir respuestas y durante su ejecución es preciso resolver el conflicto entre objetivos y subobjetivos (Lezak et al, 2004; pp 618-619). No obstante, mediante RMN funcional, Fincham et al (2002) han descrito que durante la realización de la Torre de Hanoi se activan prácticamente las mismas áreas cerebrales que durante la realización de la Torre de Londres

Los sujetos deben realizar una serie de movimientos para recolocar unos anillos de diferente diámetro desde una varilla situada en el extremo de la izquierda a otra varilla en el extremo de la derecha (existen 3 varillas). Cuando dos o más anillos están en la misma varilla, el de menor diámetro debe estar siempre sobre el mayor. El objetivo es mover los anillos de uno en uno, con el menor número de movimientos posible, para conseguir reagrupar los anillos en la varilla derecha, en la misma posición que tenían en la varilla izquierda. Se utilizan una serie de estrategias para conseguir el objetivo de este test. La estrategia común requiere establecer objetivos secundarios; es decir, realizar una serie de movimientos que son esenciales para la resolución del test, pero que no suponen situar un disco en la posición del objetivo final y que pueden implicar movimientos retrógrados contraintuitivos. El rendimiento en esta tarea se mide por el número de movimientos necesarios para completarla, primero con tres y después con cuatro anillos, así como el número de movimientos erróneos y el tiempo medio utilizado en realizar cada movimiento correcto. Hay disponibles múltiples formas de este test; una versión computerizada, incluida en la batería neuropsicológica Sevilla (León-Carrión, 1999), fue utilizada en la evaluación de los pacientes de este estudio.

Fluidez Verbal. Existen múltiples procedimientos para cuantificar la *fluidez verbal*. Entre los más utilizados se encuentran los test de asociación verbal controlada y fluidez verbal por categorías. Las pruebas de asociaciones controladas de palabras (fluencia verbal, FAS, fluencia de letras, fluencia de categorías) registran la producción espontánea de palabras que comienzan por una letra concreta o pertenecen a una categoría determinada.

- **Asociación Verbal Controlada (FAS).** Este test de fluidez verbal se desarrolló como una parte del Multilingual Aphasia Examination (Benton and Hamsher, 1989). Se utilizó para evaluar la velocidad de registro de palabras y su rendimiento se asocia también con la actividad del lóbulo frontal, particularmente en el área anterior frontal izquierda (Janowski et al 1989). Se pide a los sujetos que digan todas las palabras que piensen que empiecen por la letra del alfabeto que se les indique, excluyendo nombres propios, números y la misma palabra con un sufijo diferente, durante un intervalo de tiempo de 60 segundos para cada letra. La serie de letras utilizada fue F-A-S, por lo que el test es conocido como FAS. El nivel educativo influye de forma importante en el resultado obtenido. La influencia de la edad es más discutida. Sólo se observa un declinar en la puntuación en personas de más de 55 años y con un menor nivel educativo (menos de

13 años de educación). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres. Se realizan tres ensayos y la variable recogida es la suma del número total de palabras correctas a lo largo de los tres ensayos realizados, de un minuto de duración cada uno de ellos.

- *Fluidez por Categorías (Animales)*. Este es un test también de fluidez verbal en el que se evalúa la velocidad de producción de palabras pertenecientes a una misma categoría semántica (Animales). Su rendimiento se asocia con el funcionamiento del lóbulo frontal (Baldo y Shimamura 1998). Consiste en solicitar que el paciente diga durante un minuto todos los nombres de animales que pueda. Un adecuado rendimiento de los sujetos en este test depende en parte de la habilidad para organizar estrategias efectivas para producir de forma espontánea palabras relacionadas con una categoría semántica y recuperarlas, e implica a la memoria a corto plazo, al necesitar mantener en la memoria las palabras ya dichas. Se observa un declinar en el rendimiento de este test con la edad (Fama et al 2000). La variable recogida es el número de palabras correctas producidas en un ensayo de un minuto.

Trail Making Test (TMT). La parte A tiene un marcado componente atencional, aunque también está relacionado con la función visuomotora; la parte B es un excelente indicador de flexibilidad cognitiva (Lezak et al, 2004). En el primer ensayo, (Parte A), los sujetos deben trazar líneas que conecten de forma consecutiva, números rodeados por un círculo que se encuentran distribuidos aleatoriamente en una hoja. En el ensayo B deben conectar también de forma consecutiva números y letras de forma alternante; es decir 1-A-2-B-3-C.... A los sujetos se les da la instrucción de que conecten los círculos "tan rápido como puedan" sin levantar el lapicero del papel. Se requiere que el examinador señale los errores a medida que se producen, de tal manera que el paciente pueda siempre completar el test sin errores, basándose la puntuación del rendimiento sólo en el tiempo (Reitan y Wolfson, 1993). Estudios normativos demuestran que los tiempos en la realización de la prueba se incrementan significativamente con cada década de edad (Ernst et al 1987). El nivel educacional juega también un papel significativo en el rendimiento de este test (Bornstein, 1985), y estos efectos se muestran de manera más fuerte en la parte B que en la parte A. Debido a que el formato del TMT Parte B requiere el conocimiento del alfabeto, no se puede administrar a personas que lo desconozcan.

La Parte A es primariamente un test de *atención visual* , mientras que la Parte B, debido al patrón de secuencia alternante, evalúa más directamente la función ejecutiva (Moll et al 2002). Tanto la Parte A como la B miden atención visual, scan visual y habilidades grafomotoras, proporcionando información relativa a la velocidad de coordinación ojo-mano y procesamiento de información. Stuss et al (2001) considera, que el TMT, y especialmente la parte B, constituye un test que evalúa de forma satisfactoria la función ejecutiva, mostrando una buena sensibilidad incluso cuando la disfunción ejecutiva es consecuencia de lesiones de intensidad ligera.

Las variables recogidas son el tiempo (en segundos) necesario para completar de forma satisfactoria cada tarea y la diferencia de tiempos entre la parte A y la parte B.

Test de Stroop. Este test se basa en el hallazgo de que lleva más tiempo nombrar el color de la tinta en la que está escrita una palabra, cuando el color nombrado y el color de la tinta no coinciden, que la lectura del nombre de un color escrito con una tinta neutra (Dyer, 1973). Este hecho recibe el nombre de interferencia o “efecto Stroop”. Esta interferencia reduce la velocidad para nombrar colores; básicamente este test trata de medir la magnitud de este enlentecimiento.

La realización del test requiere capacidades de planificación, resolución de conflictos e inhibición de una respuesta automática verbal; además, su ejecución permite valorar la *atención selectiva*, de forma que su rendimiento se ha encontrado deteriorado en pacientes que tienen dificultades de concentración (Zajano y Gorman 1986). Por todo ello, es considerado como un test de *atención ejecutiva* (Lezak et al, 2004 pp 365-367). La atención ejecutiva permite seleccionar los inputs relevantes para alcanzar los objetivos requeridos, siendo un sistema flexible que puede variar la prioridad de los objetivos si cambian las condiciones ambientales (Lezak et al, 2004 pp 365-367).

Existen distintos formatos del test de Stroop, de manera que:

1. El número de ensayos va generalmente de 2 a 4. Algunos formatos utilizan sólo dos ensayos: uno en el que se centra la atención en nombrar el color de la tinta en el que están impresos una lista de signos; el otro que requiere nombrar el color de la tinta en el que están impresas la serie de palabras que nombran distintos colores

(Dodrill 1978; Trenerry et al 1989). Algunos utilizan tres ensayos, añadiendo un ensayo con palabras escritas en tinta negra (Golden 1978); y algunos realizan cuatro ensayos, incluyendo los anteriores más la lectura de palabras impresas en distintos colores sin tener en cuenta el color de la tinta en que están impresas (Cohn et al 1984; Stroop 1935).

2. El número de ítems para cada ensayo puede variar, de 17 a 176, aunque el formato de Stroop utilizado en este estudio contiene 100. Asimismo el número de colores puede ser de tres a cinco, utilizándose el formato de tres colores para este trabajo.
3. La presentación del estímulo también puede variar, aunque la mayoría de los formatos presentan los estímulos ordenados en filas y columnas.
4. La puntuación puede ser por tiempo, errores o por el número de ítems leídos en un período de tiempo limitado (45 ó 60 segundos.)

En este estudio hemos utilizado una modificación del formato de Golden (Golden 1978), que consta de tres pruebas: a) En la primera el paciente debe leer completamente una lista de 100 palabras (cinco columnas de 20 palabras cada una) que designan los tres colores (rojo, verde y azul), escritas todas ellas con tinta negra. b) En la segunda debe nombrar el color en el que están impresos unos signos sin significado (cruces); como en el primer ensayo estos signos están distribuidos en cinco columnas con 20 ítems cada una y de forma aleatoria. c) En la tercera, el paciente debe nombrar el color de la tinta en el que está escrita una palabra que designa uno de los colores anteriormente mencionados; de nuevo las palabras están distribuidas en cinco columnas, con 20 palabras cada una de ellas. En cada una de las tres pruebas se mide el tiempo empleado en leer o nombrar los ítems de cada una de las cinco columnas. Como medida de la interferencia se utilizarán las siguientes medidas:

Tiempo PC;

Interferencia 1= Tiempo PC – Tiempo P;

Interferencia 2= Tiempo PC – Tiempo C;

Donde Tiempo PC es el tiempo empleado en leer la tercera lista (nombrar el color de la tinta en la que está impresa una palabra que designa un color distinto al de la tinta en la que está

impresa); Tiempo P es el tiempo empleado en leer la primera lista (palabras escritas en tinta negra que nombran colores); y el Tiempo C es el tiempo empleado en leer la segunda lista (nombrar el color de las cruces).

El formato de Golden fue modificado ya que presenta una importante limitación: el tiempo de administración está limitado a 45 segundos. Lezak et al (2004) señala que incluso los pacientes con problemas significativos para mantener centrada la atención y eliminar distracciones, comienzan la prueba de interferencia con un nivel de velocidad relativamente bueno, pero se enlentecen a medida que avanza el ensayo, presentando un rendimiento mucho más pobre en la última mitad o en el último cuarto del test. Así este autor sostiene que cuando el número de ítems es inferior a 100 o cuando el tiempo está limitado a menos de 1 minuto, el test pierde gran parte de su sensibilidad, ya que con frecuencia el enlentecimiento aparece de forma más tardía.

El enlentecimiento a medida que avanza la edad ha sido documentado de manera consistente (Boone et al 1990) con más errores realizados por las personas de más edad. Los efectos de la edad aparecen de manera más prominente en la prueba de interferencia de nombrar palabras con color.

Span de Dígitos. En este estudio hemos utilizado el subtest dígitos del WAIS-R. Comprende dos pruebas diferentes, los *Dígitos Directos* y los *Dígitos Inversos*, que, en principio, implican diferentes actividades mentales y se afectan de manera diferente por el daño cerebral (Kaplan et al 1991).

Ambos test consisten en secuencias aleatorias de números, de longitud creciente (desde 2 hasta 9 dígitos; dos secuencias para cada longitud de números), que el examinador lee al sujeto en voz alta, a un ritmo de un número por segundo, y que éste debe repetir inmediatamente después. En la primera parte de la prueba, debe repetirlos en el mismo orden en el que fueron leídos (*dígitos directos*) y, en la segunda parte, en orden inverso (*dígitos inversos*). Cuando una secuencia se repite correctamente, el examinador lee la siguiente secuencia de números más larga, continuando hasta que el sujeto falla un par de secuencias de forma consecutiva o hasta que repite las secuencias de 9 números correctamente.

Ambos test dependen de la capacidad de retención de información a corto plazo, función que refleja dimensiones básicas de la atención: la velocidad y la capacidad del sistema atencional. Aquí las similitudes entre ambos test terminan. Los *dígitos directos* son considerados como una medida precisa de la eficiencia de la atención (Lezak et al, 2004; pp. 353). Los *dígitos inversos* constituyen una tarea más compleja, estando relacionada no sólo con la atención y la memoria a corto plazo, sino que, además, son considerados como una medida de memoria verbal de trabajo (Lezak et al, 2004; pp 359-360); durante la realización de los *dígitos inversos*, mediante PET se ha observado que se activan las mismas áreas cerebrales que han sido relacionadas con la memoria de trabajo (Gerton et al 2004).

De forma habitual, las dos tareas son combinadas para obtener una única puntuación (suma de secuencias correctas conseguidas con los dígitos directos e inversos). Esta puntuación conjunta ha sido la más utilizada, incluso para obtener los datos normativos de escalas como la WAIS y las primeras versiones de la WMS. Sin embargo, por todo lo comentado anteriormente, parece más adecuado utilizar las puntuaciones obtenidas en cada subtest por separado (Lezak et al, 2004).

La educación parece tener un efecto sobre esta tarea. La edad tiende a afectar sólo mínimamente a los dígitos directos, sobre todo por encima de los 65 - 70 años, ejerciendo una mayor influencia sobre los dígitos inversos sobre todo a partir de los 60 años (Nebes et al 2000; Ardila et al 2000).

Atención.

Atención sostenida y atención selectiva. La *atención selectiva* se refiere a operaciones por las cuales algunos estímulos o aspectos de estímulos simultáneos son detectados mediante un procesamiento focal con preferencia sobre otros estímulos. Las tareas de vigilancia, que implican una fuente única de señales simples, requiere relativamente poca atención selectiva, pero tareas de vigilancia complejas, con múltiples fuentes de señal simultáneas (p. ej., visual y auditiva) o demandas en un intervalo de tiempo muy corto pueden requerir una importante atención selectiva. La atención selectiva es considerada por Fuster (2002) como uno de los cuatro componentes básicos de la función ejecutiva.

Se define la vigilancia como “un estado de alerta para detectar y responder a pequeñas modificaciones del entorno que ocurren a intervalos de tiempo variables e impredecibles” (Mackworth, 1948). Un concepto relacionado con la definición de vigilancia es el de *atención sostenida*, que se refiere a la capacidad de mantenerse centrado en un estímulo (concreto) o en ciertos componentes de un estímulo durante un intervalo de tiempo. En neuropsicología, el indicador más característico de la presencia de un déficit en la atención sostenida (o un déficit en el nivel de vigilancia) es un deterioro en la discriminación señal/ruido a lo largo del periodo de vigilancia. Para medir la atención sostenida en la investigación con grupos psicopatológicos, se han utilizado preferentemente tareas visuales, a intervalos rápidos, con un único tipo (fuente) de estímulos, con tareas de vigilancia de respuesta única y de una duración relativamente breve (Nuechterlein et al, 1991). El test utilizado para medir la atención sostenida en este estudio fue el Continuous Performance Test con estímulos degradados (DSCPT).

Continuous Performance Test (CPT). (Versión 8.12 de Neuchterlein y Asarnow, con estímulos degradados ha sido utilizado con permiso de los autores para este estudio). Consiste en la presentación sobre una pantalla de ordenador de una serie de números que son mostrados de una manera cuasi-randomizada, durante un intervalo de tiempo que generalmente oscila entre 5 y 15 minutos. El contorno de los números sobre la pantalla aparece borroso, lo que dificulta su identificación. Posteriormente se han desarrollado numerosas variantes que, por lo general, implican una mayor complejidad relacionada con un aumento de la demanda de la función ejecutiva (por ejemplo, responder a un estímulo diana sólo cuando va precedido de un estímulo concreto).

Los estímulos del DS-CPT consisten en números en blanco del 0 al 9, degradados (el porcentaje de degradación es del 25%), presentados de forma aleatoria durante un intervalo de 35 ms sobre una pantalla en negro, con un intervalo entre estímulos de 1 segundo. A los sujetos se les pide que presionen un botón tan rápidamente como sea posible cada vez que vean sobre la pantalla el número cero (0). Se les señala que nunca estarán completamente seguros de que sea un cero, ya que el estímulo no es nítido, debido a la degradación de la señal sobre la pantalla. El estímulo diana aparece en 120 (25%) de los 480 ensayos. Los ensayos se dividieron en dos bloques sucesivos para examinar la atención sostenida en estadios tempranos, medios y tardíos durante los 8 minutos que dura la prueba. Debe administrarse en una habitación tranquila, libre de distracciones, tanto auditivas como

visuales, y sin interrupciones durante la sesión del test. La iluminación debe ser difusa, de una intensidad aproximada de 4.7EV@100 ASA. El monitor debe estar colocado en frente del sujeto con sus ojos a un metro del monitor y del centro de la pantalla.

El DSCPT está diseñado para detectar disminución en la atención sostenida durante un intervalo relativamente corto de tiempo (aproximadamente 8 minutos) utilizando estímulos degradados para disminuir la eficiencia del procesamiento perceptivo (Nuechterlein et al 1983). Esta tarea tiene una señal de discriminabilidad menor, lo que permite discriminaciones perceptivas más sutiles que en el caso de que los números o las letras estuvieran claramente enfocadas.

El CPT con estímulos degradados (DSCPT) es un test de vigilancia que ha sido utilizado para caracterizar disfunciones atencionales en pacientes con esquizofrenia (Nuechterlein 1991, Nelson et al 1998) y, de forma menos extendida, con trastorno bipolar (Nuechterlein et al 1991; Rund et al 1992; Sax et al 1995).

El rendimiento en el DS-CPT, se determina por medio de una serie de indicadores/variables (Nuechterlein, 1991):

- Número de aciertos: número de respuestas correctas a estímulos diana.
- Falsas alarmas (errores por comisión): número de respuestas a estímulos no-diana (ruido).
- Sensibilidad a' : hace referencia a la capacidad de una persona para discriminar entre un estímulo diana y no diana. Una alta sensibilidad implicaría una relativamente alta tasa de respuesta (pocos errores por omisión) y un relativamente bajo nivel de falsas alarmas (pocos errores por comisión).
- Sensibilidad d' : es un índice que representa la diferencia de la desviación media de la tasa de aciertos y falsas alarmas. Es un índice de discriminabilidad con un rango de valores de 0 a 5, dependiendo del nivel de dificultad de la tarea y la habilidad del sujeto.
- Estilo de respuesta beta. Hace referencia a la cantidad de evidencia perceptiva que el sujeto requiere para decidir cuál es un estímulo diana (señal). Un sujeto que adopta un alto criterio de respuesta muestra una menor tasa de respuesta (identificación correcta del estímulo diana), pero también un bajo nivel de falsas alarmas. Un criterio de respuesta bajo conlleva una tasa de respuesta más elevada, pero también un nivel más

elevado de falsas alarmas. Una focalización del rendimiento sólo en una baja tasa de respuesta (o en un elevado número de errores por omisión) no puede distinguir entre aquellos individuos que son incapaces de discriminar el estímulo diana del ruido y aquellos individuos que utilizan un criterio de respuesta cauto (precisan una mayor seguridad para responder a un estímulo diana). De forma similar, la identificación de un grupo con alta tasa de falsas alarmas no puede distinguir entre individuos que son incapaces de discriminar los estímulos ruido de los estímulos diana y aquellos que utilizan un criterio de respuesta bajo y responden de forma impulsiva a los estímulos ruido durante los ensayos.

- **Tiempo de reacción.** Hace referencia a la velocidad de procesamiento psicomotor. Esta medida ha permitido discriminar entre pacientes bipolares y esquizofrénicos (Fleck et al 2001).

Memoria verbal.

CVLT (California Verbal Learning Test). Este test tiene sus antecedentes en las listas de aprendizaje de elementos verbales utilizadas en el laboratorio, diseñadas para evaluar la utilización de asociaciones semánticas como una estrategia para el aprendizaje de palabras. Fue Ebbinghaus (1885) el primero que utilizó listas de aprendizaje en sus investigaciones sobre la memoria. Las listas de palabras pueden estar constituidas por elementos que no guardan relación alguna entre sí (lo que permite determinar si el sujeto es capaz de establecer alguna relación idiosincrásica entre ellas que le facilite su aprendizaje) o por elementos que guardan entre sí una relación semántica o fonética que el individuo puede descubrir o no. Por otro lado, se puede pedir al sujeto que repita las palabras de la lista en cualquier orden (recuerdo libre) o que las repita en el mismo orden en el que se le han presentado (recuerdo serial). Además, se le pueden proporcionar ayudas fonéticas o semánticas (recuerdo con claves) o se le puede pedir que reconozca las palabras de la lista de aprendizaje cuando se le presenta una lista mucho más amplia (reconocimiento). Otras variables que se suelen controlar son la longitud de la lista, la frecuencia de uso de las palabras que aparecen en la lista, su ritmo de presentación, el número de ensayos de aprendizaje, el intervalo transcurrido entre el aprendizaje y la prueba de memoria y su condición de intervalo vacío o de intervalo relleno. Este intervalo se puede rellenar con

tareas cuyo grado de interferencia con el material de la lista de aprendizaje también se controla, no incluyendo tareas verbales.

El rendimiento en esta prueba es el resultado de la interacción entre la memoria verbal (capacidad de aprendizaje) y la organización conceptual de la información; por tanto, las puntuaciones no son exclusivamente el reflejo de la capacidad de aprendizaje. Este test tiene la ventaja de evaluar cuándo y cómo se utilizan estrategias de aprendizaje basadas en la formación de conceptos, es decir en la función ejecutiva (Delis, 1989).

Los antecedentes próximos del CVLT son el *Test de las quince palabras* de Edouard Claparede de 1916, posteriormente modificado por Rey en 1958. En 1959, Taylor hace una versión del Test de Rey: el RAVLT o Rey Auditory Verbal Learning Test, también conocido como AVL, Auditory Verbal Learning Test (para revisión, Boake, 2000).

En 1987, Delis et al, publicaron el California Verbal Learning Test (CVLT), utilizando la lista A y B del AVL de Rey. La lista A es una lista de aprendizaje; la lista B es una lista de interferencia, que se lee al sujeto después de cinco ensayos de la Lista A. La estructura de la lista A y B es idéntica y ambas contienen palabras procedentes de determinadas categorías semánticas. Cada una de las listas A y B consta de dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas (cuatro palabras de cada categoría). Dos de las categorías semánticas (pero no las palabras correspondientes) son comunes a ambas listas; las otras dos son privativas de cada lista. Es decir, cada lista consta de dos categorías semánticas que le son exclusivas (categorías *no-compartidas*) y de otras dos categorías semánticas que comparte con la otra lista (categorías *compartidas*). Las listas A y B se leen una sola vez en cada ensayo de aprendizaje. El evaluador lee la lista claramente, dejando un segundo entre cada dos palabras. El evaluador no repetirá en ningún caso las palabras de dichas listas dentro de un mismo ensayo. Tras el quinto ensayo de aprendizaje de la lista A, se presenta la lista B, con un sólo ensayo. Inmediatamente después, se realiza una prueba de recuerdo libre a corto plazo y el recuerdo con claves a corto plazo de la lista A. Tras un intervalo de treinta minutos, hay una nueva prueba de recuerdo libre y con claves de la lista A (recuerdo a largo plazo), seguida de una prueba de reconocimiento. Es preciso poner el máximo cuidado en impedir que el proceso secuencial (cinco ensayos de aprendizaje, tarea de interferencia, recuerdo libre a corto plazo, recuerdo con claves a corto plazo, intervalo

relleno, recuerdo libre a largo plazo, recuerdo con claves a largo plazo y reconocimiento a largo plazo) inherente al CVLT resulte en algún momento interrumpido.

El CVLT añade al RAVLT una estructura semántica en las listas de aprendizaje, de interferencia y de reconocimiento, y dos pruebas de recuerdo con claves semánticas, que se presentan inmediatamente después de las pruebas de recuerdo libre a corto y a largo plazo, respectivamente. Para aquellos sujetos que utilicen el cluster semántico en la fase de aprendizaje, las claves en el recuerdo diferido ofrecen un escaso beneficio adicional. Sin embargo, para aquellos que fallaron en realizar asociaciones semánticas durante los ensayos de aprendizaje, con frecuencia se benefician de estas claves. La mejoría del recuerdo debido a la administración de claves también debería mostrarse en el recuerdo libre pasados 30 minutos. Este ensayo de recuerdo diferido mide el recuerdo de la lista A en las mismas dos condiciones que el inmediato, libre y con claves.

La tarea del aprendizaje de una lista de palabras no implica el aprendizaje de las palabras en sí. Supone que dichas palabras forman parte integrante de su vocabulario, es decir, del conjunto total de palabras que el individuo tiene almacenadas en su "almacén permanente". Lo que requiere esa tarea es que el individuo aprenda a discriminar las palabras integrantes de la lista del resto de las palabras que forman su vocabulario. Por ello, es preciso asegurarse de que el individuo conoce las palabras que integran una lista de aprendizaje, controlando que su frecuencia de uso sea alta.

Con el fin de no incitar al individuo a utilizar una estrategia semántica para el aprendizaje de la lista y de poder, en cambio, determinar así si ese individuo es capaz o no de utilizar dicha estrategia espontáneamente, se secuenciaron las palabras de cada lista de aprendizaje de forma que no hubiera en ningún caso dos palabras seguidas de la misma categoría semántica. Además, se evitó la presencia de un patrón determinado de seriación de las palabras de las diferentes categorías.

En cuanto a la lista de reconocimiento consta de cuarenta y cuatro palabras cuya procedencia es la siguiente: a) las dieciséis palabras de la lista A, b) dos palabras de cada una de las dos categorías semánticas que la lista B comparte con la lista A, c) dos palabras de cada una de las categorías semánticas específicas de la lista B, d) una palabra "prototípica" (es decir, de entre las de más elevada frecuencia de uso) de cada una de las

cuatro categorías semánticas que integran la lista A, e) ocho palabras (dos por categoría semántica) relacionadas sólo fonéticamente con otras tantas palabras de la lista A y f) ocho palabras (cuatro largas y cuatro cortas) no relacionadas con ninguna lista, excepto por el hecho de que se trata de cosas que se pueden comprar. La lista A incluye las siguientes categorías semánticas: especias, frutas, herramientas y prendas de vestir. La lista B comparte con la lista A las categorías especias y frutas e incluye, además, las categorías pescados y utensilios de cocina.

Se observa un deterioro en el rendimiento de este test asociado a la edad, particularmente en mayores de 65 años; así, la curva de aprendizaje se aplana, disminuye el recuerdo libre y con claves semánticas, y se incrementan las intrusiones. Sin embargo, los falsos positivos en la prueba de reconocimiento no se incrementan. El rendimiento en este test también se correlaciona con la educación, pero en menor medida que con la edad (Paolo et al, 1997).

Se recogen las siguientes variables:

- Aprendizaje de la lista A: palabras recordadas en el ensayo 1, en el ensayo 5 y la suma de palabras recordadas en los 5 ensayos
- Recuerdo libre a corto y largo plazo.
- Porcentaje de retención con relación a las palabras recordadas en el ensayo 5 (corto y largo plazo)
- Porcentaje de olvido
- Recuerdo con claves a corto y largo plazo
- Reconocimiento: aciertos, falsos positivos y discriminabilidad
- Utilización de estrategias semánticas durante el aprendizaje (ensayos lista A) y total
- Utilización de estrategias seriales durante el aprendizaje (ensayos lista A) y total
- Perseveraciones
- Intrusiones

Memoria no verbal.

Figura Compleja de Rey –Osterrieth (ROCFT)

André Rey, en 1941, ideó una prueba que consistía en copiar y después reproducir de memoria un dibujo geométrico complejo. La figura elegida reunía las siguientes propiedades: 1) ausencia de significado evidente; 2) fácil realización gráfica; 3) estructura de conjunto lo bastante complicada para exigir una actividad analítica y organizadora. La reproducción efectuada después de retirado el modelo informa sobre el grado y la fidelidad de su memoria visual. En este test el sujeto copia la figura compleja y entonces, después de dos intervalos de tiempo definidos a corto y largo plazo, se le pide en dos ocasiones que reproduzca lo que recuerde de la figura. Se mide la puntuación del recuerdo inmediato y diferido, y el porcentaje recordado respecto de la puntuación obtenida en la copia. A los sujetos no se les advierte que se les va a pedir recordar lo que han dibujado en el ensayo inicial. Tanto en el recuerdo inmediato como en el diferido, el intervalo de tiempo en la administración de la prueba es variable. Siguiendo las normas de Osterrieth, se deja transcurrir un intervalo de tiempo aproximado de tres minutos entre que el sujeto completa la copia y la petición del recuerdo, con una breve conversación o tarea de distracción mental. El intervalo de tiempo para el recuerdo diferido varía ampliamente, de 20 minutos (Delaney et al 1992) a 30 minutos (Corwin y Bylsma, 1993), a 45 minutos (Taylor, 1979). Dentro del límite de una hora, la prolongación del intervalo del recuerdo diferido tiene aparentemente escasas consecuencias, y no se encuentran diferencias entre el rendimiento de pacientes o sujetos control utilizando la figura de Rey o de Taylor después de intervalos de 5 minutos a una hora (Berry y Carpenter, 1992). En este estudio se utiliza un intervalo de tiempo para el recuerdo diferido de 30 minutos. Se han encontrado pocas diferencias (1 ó 2 puntos) en la puntuación entre las pruebas de recuerdo inmediato o diferido, de forma que la puntuación del recuerdo inmediato se puede aplicar también al recuerdo diferido (Loring et al 1990).

En una investigación sobre el papel de la estrategia de verbalización frente a la de visualización de la ROCFT, aquellos que generalmente tienden a usar estrategias visuales obtuvieron un mejor rendimiento en el recuerdo inmediato que aquellos que confiaron en estrategias verbales (Casey et al 1991).

Se ha demostrado de forma consistente los efectos significativos de la edad en las pruebas de recuerdo. Datos de Spreen y Strauss (1998) basados sólo en el recuerdo a los 30 minutos sugieren que el declive en el rendimiento comienza en la década de los 30, continúa de forma progresiva hasta los 70, cuando aparece una bajada brusca en las puntuaciones. Sin embargo, en el recuerdo inmediato a los 3 minutos, una tendencia a un descenso medio en las puntuaciones se demuestra por primera vez en el grupo de intervalo de edad entre 41-55 años, pero no llega a ser pronunciada hasta la edad de los 60 años, con un marcado declive continuado a partir de 65 años (Delbecq-Derouesné y Beauvois, 1989). Para los sujetos con un relativo nivel de educación (media de 14.5 años de escolarización), las puntuaciones del recuerdo inmediato (3 minutos) no caen notablemente hasta después de los 69 años (Boone et al 1993). El recuerdo de las figuras tiende a ser mejor en hombres que en mujeres, con unas diferencias medias en torno a uno o dos puntos (Casey et al 1991), pero Freides y Avery (1991) no encontraron diferencias.

El nivel educacional de los sujetos contribuye significativamente a sus puntuaciones de memoria. Ostrosky-Solis et al (2004) reportan una correlación significativa entre las puntuaciones del recuerdo y la educación. Sin embargo, con un rango de educación de 6 a 16 años (media=12.8), un estudio multicéntrico encontró una baja correlación entre la educación y los ensayos de recuerdo (Delaney et al 1992).

Nivel intelectual premórbido.

Subtest de vocabulario del WAIS-R. Este test consiste en 33 palabras de dificultad creciente presentadas oralmente a los sujetos. Se les pide que definan las palabras y se puntúan de 0 a 2 de acuerdo con la precisión de la definición. La variable considerada es la puntuación total al finalizar el test. La puntuación refleja tanto la extensión del vocabulario recordado como la efectividad del vocabulario hablado. El rendimiento en este test tiende a alcanzar su pico más alto en la edad media adulta, incrementándose desde el inicio de los 20 a medida que se incrementa la adquisición de conocimiento y empieza a declinar lentamente en la sexta o séptima década. Los sinónimos son las formas más frecuentes de respuesta entre los sujetos adultos normales, pero su frecuencia tiende a disminuir un poco en la sexta o séptima década.

Sin embargo, el nivel educacional influye en la puntuación del vocabulario de una manera mucho más importante que la edad, particularmente en personas mayores que suelen haber tenido menor escolaridad. Las diferencias en función del sexo son mínimas. Las experiencias de socialización temprana tienden a influir en el desarrollo del vocabulario incluso más que la escolarización, así que la puntuación del vocabulario es más probable que refleje el origen socioeconómico y cultural del paciente y sea con menor probabilidad un indicativo de la motivación académica o del nivel educativo alcanzado (Lezak et al, 2004, pp.514-515).

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el Statistical Package for the Social Sciences, (SPSS) versión 11.5. En primer lugar los datos fueron examinados para comprobar si cada variable cumplía los requisitos para realizar un análisis paramétrico.

Se comprobó que los distintos grupos fueran homogéneos en cuanto a variables demográficas que puedan ejercer algún efecto demostrado sobre el rendimiento neuropsicológico, como la edad, el sexo y los años de educación, con el fin de poder ser controladas.

Las puntuaciones directas obtenidas en el subtest vocabulario del WAIS-III, fueron transformadas, mediante análisis de regresión, en otras puntuaciones ajustadas en función de la edad, el sexo y los años de educación, a partir de los datos obtenidos del grupo control. Sólo las puntuaciones ajustadas fueron utilizadas en el análisis de los datos.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación típica.

Los datos fueron analizados realizando dos tipos de comparaciones: 1) bipolares, esquizofrénicos y controles, 2) bipolares, esquizofrénicos deficitarios, esquizofrénicos no deficitarios y controles. Para establecer diferencias entre grupos, primero se realizó un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) para cada dominio cognitivo y para cada test que incluyese distintas variables. En cada MANOVA se incluyeron como variables de control el nivel intelectual premórbido, la psicopatología afectiva subclínica, la edad, los años de educación y el sexo. La utilización del MANOVA protege del error tipo I,

presentando ventajas sobre la corrección de Bonferroni, cuya utilización ha sido relacionado con un incremento del riesgo de error tipo II. Posteriormente fueron analizadas mediante análisis de covarianza (ANCOVA), cada una de las variables cognitivas consideradas, incluyendo como variables de control las mismas utilizadas en el MANOVA. Cuando se encontró significación estadística, el test de Bonferroni fue empleado como prueba post-hoc.

Para el control de la psicopatología subclínica se utilizaron dos medidas: 1) la puntuación obtenida por cada uno de los pacientes y controles en la escala de Hamilton; 2) La puntuación obtenida en los ítems 1 y 2 (ítems que valoran exclusivamente el estado de ánimo) de la MADRS. Esta decisión fue adoptada dado que los pacientes esquizofrénicos, especialmente los deficitarios, presentaban puntuaciones elevadas en la escala de Hamilton que eran secundarias a la sintomatología negativa; por otra parte, se decidió mantener la puntuación obtenida en la escala de Hamilton como variable de control, por ser la medida habitualmente utilizada para controlar la psicopatología subclínica. Por tanto, para cada una de las variables neuropsicológicas fue necesario realizar dos ANCOVA. La utilización de una u otra variable psicopatológica no modificó la significación del ANCOVA para ninguna de las variables utilizadas. Por tanto, para evitar duplicar innecesariamente el número de tablas de resultados, sólo se recogen los datos referentes a los ANCOVA realizados con los ítems 1 y 2 de la MADRS.

El tamaño del efecto se calculó con la *d* de Cohen para cada par de comparaciones realizadas. La *d* de Cohen fue calculada mediante la siguiente fórmula:

$$d \text{ de Cohen} = M_1 - M_2 / \sigma_{\text{pooled}}$$

Donde M_1 y M_2 son las medias aritméticas de los grupos que están siendo comparados y σ_{pooled} la desviación estándar global de los grupos que se calculan:

$$\sigma_{\text{pooled}} = \sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / 2}$$

Siendo σ_1 y σ_2 las desviaciones estándar de los grupo comparados.-

Siguiendo a Cohen (1988) el tamaño del efecto fue clasificado como: pequeño, $d < 0.5$; medio, $d > 0.5$; grande, $d > 0.8$.

Como recomiendan Thompson et al (2005), para calcular la significación clínica del deterioro neuropsicológico observado, se calculó el porcentaje de pacientes que obtuvieron un rendimiento por debajo del percentil 5 (1.64 desviaciones estándar por debajo de la media de los controles).

Para establecer la existencia de relación entre puntuaciones obtenidas en los test neuropsicológicos o puntuaciones obtenidas en las escalas psicopatológicas y otras variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Dado el elevado número de coeficientes de correlación calculados, se utilizó la corrección de Bonferroni para evitar el error tipo I. Cuando se obtuvo un coeficiente de correlación estadísticamente significativo, después de aplicar la corrección de Bonferroni, se reanalizaron los datos utilizando correlaciones parciales, para controlar el efecto confusor de variables demográficas.

Por último, se recurrió al análisis discriminante canónico para analizar las diferencias en el comportamiento de los distintos grupos en función de las variables neuropsicológicas y para comprobar la capacidad que tienen estas variables para clasificar correctamente a los pacientes bipolares eutímicos. El nivel de significación del lambda de Wilks obtenido en el análisis discriminante es un índice en el que se considera el número de sujetos incluidos en el análisis y el número de variables discriminantes; cuanto menor es este índice, más elevado es el valor de la p; por tanto el número de variables discriminantes utilizado debe de ser limitado.

En todos los casos se utilizó como nivel de significación estadística $p < 0.05$, excepto cuando se utilizó la corrección de Bonferroni.

RESULTADOS

Variables demográficas

Bipolares vs controles.

- No se observaron diferencias en la edad entre los pacientes bipolares y los controles. Sin embargo, los controles tuvieron más años de educación que los bipolares (tabla 4).
- No se observaron diferencias entre ambos grupos en la composición por sexos ($X^2:0.380$; $p=0.537$), ni en el porcentaje de pacientes casados o que viven en pareja ($X^2:0.476$; $p=0.490$). El número de pacientes bipolares activos fue menor que el de los controles ($X^2:22.018$; $p<0.0001$); un mayor número de pacientes bipolares recibía una pensión ($X^2:19.622$; $p<0.0001$).
- No hubo diferencias en la proporción de zurdos entre ambos grupos ($X^2:0.513$; $p=0.774$).
- El número de fumadores fue mayor en los pacientes bipolares que en los controles ($X^2:4.124$; $p<0.042$) (tabla 7).
- Los controles presentaron un mayor nivel intelectual premórbido, establecido mediante las puntuaciones ajustadas en función de la edad, años de educación y sexo, obtenidas del subtest vocabulario del WAIS-III, que los pacientes bipolares (tabla 4).

Esquizofrénicos vs controles.

- Los controles presentaron más edad y más años de educación que los esquizofrénicos (tabla 4).
- Ambos grupos no fueron homogéneos en su distribución por sexo (más hombres en el grupo esquizofrénicos: $X^2:7.535$; $p=0.006$). Asimismo, entre los esquizofrénicos había menos sujetos casados o viviendo en pareja ($X^2:49.897$; $p=0.0001$), un menor número de pacientes activos ($X^2:70.303$; $p<0.0001$), y un mayor número que recibe una pensión ($X^2:77.105$; $p<0.0001$) (tabla 7).

Cuando se compararon esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios no se observaron diferencias en la distribución por sexo ($X^2:0.881$; $p<0.348$) y estado civil ($X^2:0.268$; $p<0.875$); sí se observaron diferencias significativas en el número

de pacientes activos laboralmente (más activos entre los no deficitarios: $X^2:21.138$; $p<0.0001$) y en el número de pensionistas (más pensionistas entre los deficitarios: $X^2:25.457$; $p<0.0001$) (tabla 8).

- No diferencias en la proporción zurdos entre controles y esquizofrénicos ($X^2:0.802$; $p=0.849$), ni entre controles, esquizofrénicos deficitarios y esquizofrénicos no deficitarios ($X^2:0.802$; $p=0.849$).
-
- El número de fumadores fue significativamente mayor en los pacientes esquizofrénicos que en los controles ($X^2:21.058$; $p<0.0001$). No hubo diferencias en el número de fumadores entre esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios ($X^2:0.458$; $p=0.499$) (tabla 8).
- El nivel intelectual premórbido (puntuaciones ajustadas obtenidas en el subtest vocabulario del WAIS-III) fue menor en los esquizofrénicos que en el grupo control (tabla 5).

Bipolares vs esquizofrénicos

- Los bipolares presentaron más edad y más años de educación que los esquizofrénicos (tabla 4).
- Los bipolares y los esquizofrénicos no fueron homogéneos en su distribución por sexo (más hombres en el grupo de esquizofrénicos: $X^2:11.875$; $p=0.001$). Entre los bipolares había un mayor número de casados o viviendo en pareja ($X^2:46.018$ $p=0.0001$), un mayor número de pacientes laboralmente activos ($X^2:17.545$; $p<0.0001$) y un menor número recibiendo una pensión ($X^2:29.325$; $p<0.0001$) (tabla 7).
- El número de fumadores fue mayor en los pacientes esquizofrénicos que en los bipolares ($X^2:6.853$; $p<0.009$) (tabla 7).
- No hubo diferencias entre esquizofrénicos y bipolares en el nivel intelectual premórbido según las puntuaciones ajustadas obtenidas en el subtest vocabulario del WAIS-III (tabla 4).

Resultados

Tabla 4. Características de pacientes bipolares, esquizofrénicos y grupo control.

	1. Bipolar (n=73)	2. Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	F	p	
Edad	43.53 ± 10.39	38.65 ± 9.62	43.81 ± 11.19	6.386	.002	TB = CN TB y CN > ESQ
Educación (años)	12.49 ± 3.96	11.55 ± 3.30	14.15 ± 3.55	10.056	.0001	CN > TB y ESQ TB = ESQ
Vocabulario	35.36 ± 7.30	33.64 ± 5.96	38.90 ± 6.35	12.52	.0001	CN > TB y ESQ TB = ESQ

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia

Tabla 5. Características de pacientes bipolares, esquizofrénicos deficitarios, no deficitarios y grupo control.

	1. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F	p	
Edad	43.53 ± 10.39	43.10 ± 8.05	34.88 ± 9.25	43.81 ± 11.19	9.57	.0001	TB = CN = DF > NDF
Educación (años)	12.49 ± 3.96	11.02 ± 3.38	12.00 ± 3.19	14.15 ± 3.55	7.26	.0001	CN > TB, DF, NDF TB = DF = NDF
Vocabul.	35.36 ± 7.30	32.70 ± 5.89	34.46 ± 5.96	38.90 ± 6.35	8.90	.0001	CN > TB = NDF = DF

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Tabla 6. Características de pacientes bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Edad	42.53 ± 9.47	45.14 ± 11.57	1.103	0.297
Educación (años)	12.31 ± 3.83	12.79 ± 4.20	0.246	0.621
Vocabulario	34.98 ± 7.20	35.97 ± 7.56	0.317	0.575

Resultados

Tabla 7. Características de pacientes bipolares, esquizofrénicos y controles. Variables cualitativas.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	X ²	p
Sexo					
Mujeres	43 (58.9%)	28 (31.8%)	35 (52.2%)	13.027	.001
Hombres	30 (41.1%)	60 (68.2%)	32 (47.8%)		
Estado Civil					
Solteros	22 (30.1%)	73 (83.0%)	19 (28.3%)	69.970	.0001
Casados	41 (56.2%)	12 (13.6%)	46 (68.7%)		
Otros	10 (13.7%)	3 (3.4%)	2 (3.0%)		
Actividad laboral					
Activos	39 (53.4%)	19 (21.6%)	60 (89.6%)	70.483	.0001
No activos	34 (46.6%)	69 (78.4%)	7 (10.4%)		
Pensionistas					
SI	21 (28.8%)	63 (71.6%)	1 (1.5%)	83.267	.0001
NO	52 (71.2%)	25 (28.4%)	66 (98.5%)		
Dominancia					
Diestros	65 (89.0%)	80 (90.9%)	62 (92.5%)	0.513	.774
Zurdos	8 (11.0%)	8 (9.1%)	5 (7.5%)		
Ant. Obstétricos					
SI	9 (18.8%)	19 (25.3%)	-	0.721	0.510
NO	39 (81.2%)	56 (74.7%)	-		
Consumo de tabaco					
Fumadores	34 (46.6%)	59 (67.0%)	20 (29.9%)	21.434	.0001
No fumadores	39 (53.4%)	29 (33.0%)	47 (70.1%)		

Antecedentes obstétricos recogidos: 48 pacientes bipolares y 75 pacientes esquizofrénicos.

Tabla 8. Características de pacientes bipolares, esquizofrénicos deficitarios, no deficitarios y grupo control. Variables cualitativas.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	X ²	p
Sexo						
Mujeres	43 (58.9%)	11 (26.8%)	17 (36.2%)	35 (52.2%)	14.283	0.003
Hombres	30 (41.1%)	30 (73.2%)	30 (63.8%)	32 (47.8%)		
Estado Civil						
Solteros	22 (30.1%)	34 (82.9%)	39 (83.0%)	19 (28.3%)	70.097	0.0001
Casados	41 (56.2%)	6 (14.6%)	6 (12.8%)	46 (68.7%)		
Otros	10 (13.7%)	1 (2.5%)	2 (4.2%)	2 (3.0%)		
Actividad laboral						
Activos	39 (53.4%)	0 (0%)	19 (40.4%)	60 (89.6%)	84.815	0.0001
No activos	34 (46.6%)	41 (100%)	28 (59.6%)	7 (10.4%)		
Pensionistas						
SI	21 (28.8%)	40 (97.6%)	23 (48.9%)	1 (1.5%)	105.41	0.0001
NO	52 (71.2%)	1 (2.4%)	24 (51.1%)	66 (98.5%)		
Dominancia						
Diestros	65 (89.0%)	38 (92.7%)	42 (89.4%)	62 (92.5%)	0.802	0.849
Zurdos	8 (11.0%)	3 (7.3%)	5 (10.6%)	5 (7.5%)		
Ant. Obstétricos						
SI	9 (18.8%)	9 (25.7%)	10 (25.0%)	-	0.727	0.695
NO	39 (81.2%)	26 (74.3%)	30 (75.0%)	-		
Consumo de tabaco						
Fumadores	34 (46.6%)	26 (63.5%)	33 (70.2%)	20 (29.9%)	21.839	0.0001
No fumadores	39 (53.4%)	15 (36.5%)	14 (29.8%)	47 (70.1%)		

Antecedentes obstétricos recogidos: 48 pacientes bipolares, 35 esquizofrénicos deficitarios y 40 esquizofrénicos no deficitarios.

Resultados

Tabla 9. Características de pacientes bipolares psicóticos y no psicóticos. Variables cualitativas.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	χ^2	p
Sexo				
Mujeres	27 (60.0%)	16 (57.1%)	0.058	0.809
Hombres	18 (40.0%)	12 (42.9%)		
Estado civil				
Solteros	16 (35.5%)	6 (21.4%)	4.452	0.108
Casados	21 (46.7%)	20 (71.4%)		
Otros	8 (17.8%)	2 (7.2%)		
Actividad laboral				
Activos	24 (53.3%)	15 (53.6%)	0.0001	0.984
No activos	21 (46.7%)	13 (46.4%)		
Pensionistas				
SI	14 (31.1%)	7 (25.0%)	0.315	0.575
NO	31 (68.9%)	21 (75.0%)		
Dominancia				
Diestros	41 (91.1%)	24 (85.7%)	0.515	0.473
Zurdos	4 (8.9%)	4 (14.3%)		
Ant. Obstétricos				
SI	7 (21.9%)	2 (12.5%)	0.615	0.433
NO	25 (78.1%)	14 (87.5%)		
Consumo de tabaco				
SI	24 (53.3%)	10 (35.7%)	2.153	0.142
NO	21 (46.7%)	18 (64.3%)		

Antecedentes obstétricos recogidos: 32 pacientes bipolares psicóticos y 16 pacientes bipolares no psicóticos.

Tabla 10. Características clínicas de pacientes bipolares y esquizofrénicos.

	Bipolares (n=73)	Esquizofrénicos (n=88)	Controles	T	p
Nº meses estable	32.63 ± 47.19	60.75 ± 53.03	-	12.219	0.0001
Edad de inicio	26.16 ± 9.26	22.81 ± 6.34	-	7.390	0.0001
Evolución (años)	17.30 ± 10.45	15.70 ± 8.65	-	1.126	0.290
Nº de ingresos	3.05 ± 4.51	3.54 ± 3.76	-	0.547	0.461

Tabla 11. Características clínicas de pacientes bipolares: psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares (n=73)	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Meses de eutimia	32.63 ± 47.19	27.04 ± 38.17	41.61 ± 58.55	1.288	0.202
Edad de inicio	26.16 ± 9.26	23.36 ± 7.82	30.68 ± 9.75	3.537	0.001
Evolución (años)	17.30 ± 10.45	19.02 ± 10.52	14.54 ± 9.92	1.811	0.074
Nº de episodios	13.33 ± 11.20	13.16 ± 11.79	10.61 ± 10.42	0.164	0.870
Nº de ep. maníacos	5.97 ± 5.57	6.39 ± 5.85	5.32 ± 5.14	0.788	0.433
Nº de ep. depresivos	8.62 ± 12.88	8.82 ± 15.46	8.29 ± 7.26	0.172	0.864
Duración ep. maníacos	9.78 ± 11.37	12.53 ± 13.25	5.45 ± 5.37	3.164	0.002
Nº ingresos	3.05 ± 4.51	3.78 ± 4.34	1.89 ± 4.60	1.763	0.082

Escalas de evaluación clínica.

- En las tablas 10 y 11 se recogen características clínicas de los pacientes bipolares y esquizofrénicos.
- A pesar de cumplir criterios rigurosos de eutimia, los pacientes bipolares presentaron mayor puntuación que los controles tanto en el HAM-D, como en la MADRS, así como en los ítems de depresión (ítems 1 y 2) de la MADRS (tabla 12).
- Asimismo, se observaron diferencias significativas entre bipolares y controles en las escalas de evaluación global (tabla 12).
- Los bipolares con y sin antecedentes de síntomas psicóticos no presentaron diferencias significativas en ninguna escala, con excepción la escala de psicopatología general de la PANSS (tabla 14).
- Los esquizofrénicos obtuvieron más puntuación que los bipolares en todas las subescalas de la PANSS, así como en las escalas de evaluación global (tabla 12).
- Los esquizofrénicos deficitarios tuvieron más alteraciones psicopatológicas en todas las escalas utilizadas que el resto de los grupos, con excepción de la YMRS y de los ítems de depresión de la MADRS (tabla 13). Los esquizofrénicos no deficitarios puntuaron más que los bipolares en todas las subescalas de la PANSS y en la ICG-S; obtuvieron menos puntuación en la EEAG. No se observaron diferencias en las variables que miden síntomas afectivos (tabla 13).

Calidad de vida y discapacidad

- Se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares en la puntuación total de la Escala de Heinrichs y en todas sus subescalas, así como en el inventario de discapacidad de Sheehan (tabla 15).
- Se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin antecedentes psicóticos en la puntuación total de la Escala de Heinrichs y en todas las subescalas, exceptuando la de objetos y actividades comunes; no se observaron diferencias significativas en la escala de discapacidad de Sheehan (tabla 17).
- Los esquizofrénicos deficitarios presentaron un mayor grado de deterioro en las Escala de de Heinrichs (puntuación total y todas las subescalas) y en el inventario de discapacidad de Sheehan que los otros dos grupos de pacientes. Asimismo, los

Resultados

esquizofrénicos no deficitarios rindieron peor que los bipolares en todas las escalas y subescalas (tabla 16)

Tabla 12. Puntuación obtenida en las escalas clínicas: bipolares, esquizofrénicos y controles.

	Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	F	p	
HDRS	2.64 ± 2.16	3.73 ± 2.42	1.13 ± 1.14	30.946	0.0001	ESQ > TB > CN
MADRS	3.62 ± 4.22	7.72 ± 4.18	1.27 ± 1.58	63.167	0.0001	ESQ > TB > CN
MADRS(item1+2)	0.49 ± 1.16	0.32 ± 0.80	0.07 ± 0.32	4.383	0.014	TB > CN ; TB > ESQ; ESQ = CN
YMRS	0.44 ± 1.27	0.72 ± 1.93	0.30 ± 0.46	2.182	0.095	-
PANSS-P	7.51 ± 1.59	10.88 ± 3.77	-	50.617	0.0001	ESQ > TB
PANSS-N	8.79 ± 2.52	17.93 ± 8.44	-	79.585	0.0001	ESQ > TB
ICG-Severidad	1.47 ± 0.71	3.33 ± 1.21	-	166.967	0.0001	ESQ > TB
EEAG	81.15 ± 7.01	58.47 ± 16.82	97.27 ± 3.66	138.480	0.0001	ESQ < TB < CN

Tabla 13. Puntuación obtenida en las escalas clínicas: bipolares, deficitarios, no deficitarios y controles.

	Bipolares (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=40)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F	p	
HRDS	2.64 ± 2.16	5.17 ± 2.34	2.47 ± 1.68	1.13 ± 1.14	40.315	0.0001	CN < TB = NDF < DF
MADRS	3.62 ± 4.22	10.46 ± 3.16	5.32 ± 3.43	1.27 ± 1.58	70.207	0.0001	CN < TB = NDF < DF
MADRS (item1+2)	0.49 ± 1.16	0.29 ± 0.75	0.34 ± 0.84	0.07 ± 0.32	2.933	0.034	TB > CN = NDF = DF
YMRS	0.44 ± 1.27	0.75 ± 1.6	0.71 ± 2.0	0.25 ± 0.46	0.828	0.100	
PANSS-P	7.51 ± 1.59	12.24 ± 4.01	9.68 ± 3.14	-	38.872	0.0001	DF > NDF > TB
PANSS-N	8.79 ± 2.52	25.32 ± 5.62	11.49 ± 4.03	-	240.605	0.0001	DF > NDF > TB
ICG-Severidad	1.47 ± 0.71	2.64 ± 1.07	4.12 ± 0.81	-	188.316	0.0001	DF > NDF > TB
EEAG	81.15 ± 17.01	45.61 ± 6.54	69.68 ± 14.91	97.27 ± 3.66	154.397	0.0002	CN > TB > NDF > DF

HRDS: Escala de depresión de Hamilton; MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.
CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Resultados

Tabla 14. Puntuación obtenida en las escalas clínicas: bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=48)	Bipolares no psicóticos (n=25)	T	p
HRDS	2.78 ± 2.20	2.43 ± 2.10	0.670	0.505
MADRS	3.76 ± 4.46	3.39 ± 3.87	0.355	0.724
MADRS (ítems 1 + 2)	0.53 ± 1.18	0.43 ± 1.14	0.374	0.709
YMRS	0.58 ± 1.4	0.21 ± 0.96	1.305	0.196
PANSS-P	7.78 ± 1.96	7.71 ± 0.38	1.877	0.065
PANSS-N	9.20 ± 2.66	8.14 ± 2.16	1.767	0.068
ICG-Severidad	1.56 ± 0.76	1.32 ± 0.61	1.451	0.152
EEAG	78.87 ± 17.93	84.82 ± 15.00	1.466	0.147

HRDS: Escala de depresión de Hamilton; MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 15. Puntuación obtenida en las subescalas de calidad de vida: bipolares y esquizofrénicos.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	T	p
Puntuación Total	100.16 ± 23.08	64.11 ± 27.5	78.659	0.0001
Relaciones interpersonales	36.85 ± 10.40	22.79 ± 11.28	66.159	0.0001
Rol Instrumental	17.11 ± 7.31	9.31 ± 6.55	50.651	0.0001
Funciones Intrapsíquicas	34.64 ± 7.69	23.67 ± 9.82	60.178	0.0001
Objetos y actividades comunes	11.29 ± 2.37	8.24 ± 2.77	54.756	0.0001
Inventario de Sheehan	7.53 ± 7.14	14.94 ± 8.41	34.400	0.0001

Resultados

Tabla 16. Puntuación obtenida en las subescalas de calidad de vida: bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	F	p	
Puntuación Total	100.16 ± 23.08	42.93 ± 17.20	82.32 ± 20.66	97.623	0.0001	TB > NDF > DF
Relaciones interpersonales	36.85 ± 10.40	15.22 ± 7.17	29.34 ± 9.93	67.536	0.0001	TB > NDF > DF
Rol Instrumental	17.11 ± 7.31	5.29 ± 4.04	12.74 ± 6.30	45.785	0.0001	TB > NDF > DF
Funciones Intrapsíquicas	34.64 ± 7.69	16.20 ± 6.45	30.09 ± 7.27	85.850	0.0001	TB > NDF > DF
Objetos y actividades comunes	11.29 ± 2.37	6.34 ± 2.29	9.85 ± 2.00	63.962	0.0001	TB > NDF > DF
Inventario de Sheehan	7.53 ± 7.14	19.00 ± 7.28	11.49 ± 7.71	24.249	0.0001	TB > NDF > DF

TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Tabla 17. Puntuación obtenida en las subescalas de calidad de vida: bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=12)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Puntuación Total	94.27 ± 24.02	109.64 ± 18.14	3.102	0.005
Relaciones interpersonales	34.78 ± 10.65	40.18 ± 9.21	2.216	0.030
Rol Instrumental	15.62 ± 7.71	19.50 ± 5.99	2.403	0.019
Funciones Intrapsíquicas	32.36 ± 8.12	38.32 ± 5.24	3.383	0.0001
Objetos y actividades comunes	11.07 ± 2.90	11.64 ± 1.06	1.121	0.231
Inventario de Sheehan	7.53 ± 7.67	8.07 ± 6.84	0.312	0.756

Neuropsicología.

Wisconsin Card Sorting Test

Bipolares, esquizofrénicos y controles.

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.551; $F= 3.561$; $p=.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el WCST entre los 3 grupos. Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles en 12 de las 16 variables del WCST. Dentro de estas doce variables, se encuentran las cuatro variables que están relacionadas de una forma más específica con la flexibilidad cognitiva (respuestas y errores perseverativos) (tabla 18).
- En la tabla 19 se recogen las puntuaciones d de Cohen, que permiten establecer el tamaño del efecto. Destaca la existencia de un tamaño del efecto grande en la mayoría de las variables en las que se observó diferencia significativa entre bipolares y controles.
- El porcentaje de pacientes bipolares que presentó un deterioro clínicamente significativo (rendimiento por debajo del percentil 5) queda recogido en la tabla 20. El 42.5% de los pacientes bipolares presentó un deterioro en el rendimiento en el WCST (número de categorías completadas inferior a 3). En el 21.9% se observó un incremento clínicamente significativo en el número de respuestas perseverativas, y en el 19.2% en los errores perseverativos; el mismo porcentaje fue obtenido para el nivel conceptual de respuesta.
- Los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los controles en 14 de las 16 variables del WCST, incluidas el número de categorías completadas y respuestas / errores perseverativos (tabla 18). En la mayor parte de las variables donde se observa diferencia significativa, el tamaño del efecto es muy marcado, con valores de la d de Cohen superiores a 1 (tabla 19).
- El 50% de los pacientes esquizofrénicos presentó un deterioro clínicamente significativo en el número de categorías completadas, el 39.8% en los errores perseverativos y el 38.2% en el nivel conceptual de respuesta.

Tabla 18. Winsconsin Card Sorting Test. Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	F	p	
Nº de categorías	3.47 ± 2.09	2.84 ± 2.22	5.33 ± 1.35	26.586	.0001	CN>TB(.0001) CN>ESQ(.0001) TB = ESQ (.078)
Nº de cartas administradas	117.47 ± 18.56	118.42 ± 19.46	95.64 ± 22.73	21.991	.0001	CN<TB(.0001) CN<ESQ(.0001) TB = ESQ (1.000)
Nº de respuestas correctas	65.64 ± 13.67	58.19 ± 17.34	69.18 ± 9.06	10.914	.0001	CN=TB(.649) CN>ESQ(.0001); TB > ESQ (.002)
Nº de errores totales	51.60 ± 24.51	60.18 ± 28.91	26.64 ± 21.52	27.301	.0001	CN<TB(.0001) CN<ESQ(.0001) TB = ESQ (.066)
% de errores totales	41.75 ± 17.02	48.01 ± 20.81	25.21 ± 15.33	25.054	.0001	CN<TB(.0001) CN<ESQ(.0001) TB = ESQ (.069)
Nº de respuestas perseverativas	35.88 ± 22.17	50.67 ± 36.95	15.75 ± 15.90	21.383	.0001	CN<TB(.001) CN<ESQ(.0001) TB < ESQ (.004)
% de respuestas perseverativas	28.84 ± 16.44	40.26 ± 28.27	14.44 ± 11.70	20.228	.0001	CN<TB(.003) CN<ESQ(.0001) TB < ESQ (.004)
Nº de errores perseverativos	30.58 ± 17.28	40.92 ± 26.91	14.34 ± 13.38	21.799	.0001	CN<TB(.0001) CN<ESQ(.0001) TB < ESQ (.010)
% de errores perseverativos	24.69 ± 12.64	32.56 ± 20.33	13.27 ± 9.64	20.404	.0001	CN<TB(.001) CN<ESQ(.0001); TB < ESQ (.008)
Nº de errores vulgares	21.19 ± 12.93	19.33 ± 16.30	12.48 ± 11.76	5.335	.005	CN<TB(.007) CN<ESQ(.030) TB = ESQ(1.000)
% de errores vulgares	17.22 ± 9.51	15.96 ± 12.76	11.61 ± 8.48	3.721	.026	CN<TB(.033) CN=ESQ(.081) TB = ESQ (1.000)
Nivel conceptual de respuesta	49.58 ± 19.18	40.56 ± 23.30	59.64 ± 13.38	14.429	.0001	CN>TB(.041) CN>ESQ(.0001) TB > ESQ (.007)
% nivel conceptual de respuesta	44.90 ± 22.16	37.19 ± 26.71	66.82 ± 20.67	23.936	.0001	CN>TB(.0001) CN>ESQ(.0001) TB = ESQ (.075)
Nº de cartas para 1ª categoría	29.11 ± 33.69	42.52 ± 46.00	15.22 ± 15.60	9.975	.0001	CN=TB(.127) CN<ESQ(.0001) TB<ESQ(.030)
Fracasos en mantener el set	0.88 ± 1.19	0.66 ± 1.09	0.51 ± 0.84	2.527	.082	
Nº de respuestas peculiares	3.90 ± 6.00	5.53 ± 11.72	1.33 ± 3.10	4.730	0.10	CN=TB(.290) CN<ESQ(.007) TB = ESQ(.380)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia

Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

Tabla 19. Winconsin Card Sorting Test. Tamaño del efecto (d de Cohen).

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
Nº de categorías	1.057	1.355	2.228	0.884
Nº de cartas administradas	-1.052	-1.077	-1.499	-0.805
Nº de respuestas correctas	0.305	0.794	1.627	0.417
Nº de errores totales	-1.082	-1.316	-1.936	-0.926
% de errores totales	-1.021	-1.247	-1.847	-0.861
Nº de respuestas perseverativas	-1.043	-1.228	-1.920	-0.967
% de respuestas perseverativas	-1.009	-1.193	-1.530	-0.942
Nº de errores perseverativos	-1.051	-1.250	-1.616	-0.981
% de errores perseverativos	-1.016	-1.217	-1.557	-0.955
Nº de errores vulgares	-0.705	-0.482	-0.588	-0.378
% de errores vulgares	-0.623	-0.402	-0.473	-0.329
Nivel conceptual de respuesta	0.608	1.004	1.587	0.592
% nivel conceptual de respuesta	0.836	1.241	1.817	0.867
Nº de cartas para 1ª categoría	-0.529	-0.795	-1.160	-0.461
Fracasos en mantener el set	-0.359	-0.154	-0.204	-0.112
Nº de respuestas peculiares	-0.538	-0.490	-0.684	-0.275
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
Nº de categorías	0.292	0.873	-0.154	-1.044
Nº de cartas administradas	-0.050	-0.390	0.184	0.547
Nº de respuestas correctas	0.477	1.077	0.119	-0.881
Nº de errores totales	-0.320	-0.820	0.065	0.827
% de errores totales	-0.329	-0.830	0.059	0.820
Nº de respuestas perseverativas	-0.485	-0.851	-0.150	0.643
% de respuestas perseverativas	-0.491	-0.850	-0.163	0.453
Nº de errores perseverativos	-0.457	-0.820	-0.136	0.620
% de errores perseverativos	-0.465	-0.816	-0.148	0.609
Nº de errores vulgares	0.128	-0.068	0.384	0.345
% de errores vulgares	0.112	0.017	0.304	0.251
Nivel conceptual de respuesta	0.423	0.930	0.020	-0.883
% nivel conceptual de respuesta	0.314	0.802	0.062	-0.796
Nº de cartas para 1ª categoría	-0.333	-0.716	0.095	0.810
Fracasos en mantener el set	0.193	0.148	0.227	0.082
Nº de respuestas peculiares	-0.175	0.444	0.272	0.573

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Resultados

Tabla 20. Winsconsin Card Sorting Test. Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	T. bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no Psicóticos (n=28)
Nº categorías	31 (42.5%)	44 (50.0%)	30 (73.2%)	14 (29.8%)	21 (46.7%)	10 (35.5%)
Nº de errores totales	21 (28.8%)	43 (48.9%)	28 (68.3%)	15 (31.9%)	15 (33.3%)	6 (21.4%)
% de errores totales	16 (21.9%)	33 (37.5%)	23 (56.1%)	10 (21.3%)	12 (26.7%)	4 (14.3%)
Nº de respuestas perseverativas	16 (21.9%)	41 (46.6%)	23 (56.1%)	18 (38.3%)	12 (26.7%)	4 (14.3%)
% de respuestas perseverativas	16 (21.9%)	41 (46.6%)	23 (56.1%)	18 (38.3%)	12 (26.7%)	4 (14.3%)
Nº de errores perseverativos	16 (21.9%)	41 (46.6%)	23 (56.1%)	18 (38.3%)	12 (26.7%)	4 (14.3%)
% de errores perseverativos	14 (19.2%)	35 (39.8%)	19 (46.3%)	16 (34.0%)	12 (26.7%)	2 (7.1%)
Nº de errores vulgares	5 (6.8%)	8 (9.1%)	7 (17.1%)	1 (2.1%)	2 (4.4%)	3 (10.7%)
% de errores vulgares	5 (6.8%)	9 (10.2%)	7 (17.1%)	2 (4.3%)	2 (4.4%)	3 (10.7%)
Nivel conceptual de respuesta	14 (19.2%)	33 (37.5%)	22 (53.7%)	11 (23.4%)	9 (20.0%)	5 (17.9%)
% nivel conceptual de respuesta	14 (19.2%)	34 (38.2%)	22 (53.7%)	12 (25.5%)	9 (20.0%)	5 (17.9%)
Fracasos en mantener el set	3 (4.1%)	3 (3.4%)	1 (2.4%)	2 (4.3%)	2 (4.4%)	1 (3.6%)
Nº de respuestas peculiares	10 (13.7%)	10 (11.4%)	7 (17.1%)	3 (6.4%)	5 (11.1%)	5 (17.9%)

Tabla 21. Wisconsin Card Sorting Test. Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Nº de categorías completadas	3.56 ± 2.14	3.32 ± 2.04	0.463	0.215
Nº de errores totales	52.96 ± 24.84	49.43 ± 24.25	0.595	0.763
% de errores totales	42.71 ± 17.30	40.19 ± 16.76	0.611	0.628
Nº de respuestas perseverativas	38.07 ± 23.45	32.36 ± 19.82	1.071	0.217
% de respuestas perseverativas	30.55 ± 17.45	26.09 ± 14.55	1.128	0.190
Nº de errores perseverativos	32.44 ± 18.26	27.57 ± 15.42	1.174	0.261
% de errores perseverativos	26.16 ± 13.43	22.34 ± 11.09	1.259	0.202
Nº de errores vulgares	20.24 ± 11.32	22.71 ± 15.27	0.791	0.141
% de errores vulgares	16.36 ± 8.24	18.60 ± 11.28	0.976	0.182
Nivel conceptual de respuesta	49.13 ± 19.08	50.29 ± 19.68	0.248	0.647
% nivel conceptual de respuesta	44.06 ± 21.80	46.26 ± 23.07	0.411	0.960
Fracasos en mantener el set	0.80 ± 1.16	1.00 ± 1.25	0.696	0.263
Nº de respuestas peculiares	3.58 ± 5.48	4.43 ± 6.82	0.587	0.606

- Se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares en 7 de las 16 variables del WCST. No se observaron diferencias significativas en el número de categorías completadas. Sin embargo, los esquizofrénicos realizaron más respuestas perseverativas y cometieron más errores perseverativos que los bipolares. El tamaño del efecto fue pequeño, no superándose en ninguna de las variables el valor de 0.5 (tabla 19).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos en ninguna variable del WCST (tabla 21).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios:

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.909; $F= 3.414$; $p=.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el WCST entre los 4 grupos.
- Como puede verse en la tabla 22 los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos no deficitarios en 14 de las 16 variables del WCST, incluidas el número de categorías completadas, las variables que miden perseveración y el nivel conceptual de respuesta. Asimismo, rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios en 15 de las variables. El tamaño del efecto queda recogido en la tabla 19.
- Los pacientes bipolares obtuvieron un mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios en 12 de las 16 variables del WCST, incluidas el número de categorías completadas, las variables perseverativas y el nivel conceptual de respuesta. En el número de categorías completadas y en las cuatro variables perseverativas, así como en otras variables secundarias, el tamaño del efecto fue superior a 0.8 (d de Cohen).
- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos no deficitarios y pacientes bipolares en ninguna de las variables del WCST.
- Según se recoge en la tabla 20, el 73.2% de los pacientes con una esquizofrenia deficitaria presentaron un marcado deterioro en el WCST (número de categorías completadas inferior a 3). Entre el 46% y el 56% de los pacientes incluidos en este grupo presentaron un incremento en los errores o respuestas perseverativas clínicamente significativo. Sólo el 30% de los esquizofrénicos no deficitarios completaron menos de 3 categorías.

Tabla 22. Wisconsin Card Sorting Test. Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F	p	
Nº de categorías	3.47 ± 2.09	1.76 ± 1.82	3.79 ± 2.06	5.33 ± 1.35	25.956	.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001); TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.0001)
Nº de cartas administradas	117.47 ± 18.56	123.85 ± 3.83	113.68 ± 2.38	95.64 ± 22.73	15.250	.0001	CN<TB(.0001); CN<DF(.0001) CN<NDF (.0001); TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)
Nº de respuestas correctas	65.64 ± 13.67	51.63 ± 12.27	63.91 ± 15.42	69.18 ± 9.06	13.076	.0001	CN=TB(1.000); CN>DF(.0001) CN=NDF (.361); TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.001)
Nº de errores totales	51.60 ± 24.51	71.98 ± 25.18	49.89 ± 28.24	26.64 ± 21.52	22.952	.0001	CN<TB(.0001); CN<DF(.0001) CN<NDF (.0001); TB<DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.005)
% de errores totales	41.75 ± 17.02	56.45 ± 18.37	40.64 ± 20.17	25.21 ± 15.33	20.306	.0001	CN<TB(.0001); CN<DF(.0001) CN<NDF (.0001); TB<DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.003)
Nº de respuestas perseverativas	35.88 ± 22.17	62.90 ± 39.06	40.00 ± 31.72	15.75 ± 15.90	19.043	.0001	CN<TB(.002); CN<DF(.0001) CN<NDF (.001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.003)
% de respuestas perseverativas	28.84 ± 16.44	49.53 ± 30.26	32.18 ± 23.91	14.44 ± 11.70	18.345	.0001	CN<TB(.004); CN<DF(.0001) CN<NDF (.001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.003)
Nº de errores perseverativos	30.58 ± 17.28	49.51 ± 27.72	33.43 ± 24.04	14.34 ± 13.38	18.592	.0001	CN<TB(.001); CN<DF(.0001) CN<NDF (.0001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.009)
% de errores perseverativos	24.69 ± 12.64	38.96 ± 21.26	26.99 ± 17.89	13.27 ± 9.64	17.729	.0001	CN<TB(.002); CN<DF(.0001) CN<NDF (.001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.008)
Nº de errores vulgares	21.19 ± 12.93	22.37 ± 20.85	16.68 ± 10.43	12.48 ± 11.76	3.851	.010	CN<TB(.013); CN<DF(.045) CN=NDF (.481) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)
% de errores vulgares	17.22 ± 9.51	17.70 ± 16.13	14.44 ± 8.74	11.61 ± 8.48	2.582	.054	-
Nivel conceptual de respuesta	49.58 ± 19.18	30.44 ± 22.31	49.38 ± 20.56	59.64 ± 13.38	16.660	.0001	CN=TB(.058); CN>DF(.0001) CN=NDF (.067) TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.0001)
% nivel conceptual de respuesta	44.90 ± 22.16	26.62 ± 23.48	46.40 ± 26.14	66.82 ± 20.67	20.500	.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.001)
Nº de cartas par 1ª categoría	29.11 ± 33.69	61.37 ± 54.05	26.09 ± 29.48	15.22 ± 15.60	14.211	.0001	CN=TB(.191); CN<DF(.0001) CN=NDF (.601) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.0001)
Fracasos en mantener el set	0.88 ± 1.19	0.71 ± 1.10	0.62 ± 1.10	0.51 ± 0.84	1.686	.171	
Nº de respuestas peculiares	3.90 ± 6.00	9.10 ± 15.76	2.43 ± 4.74	1.33 ± 3.10	6.803	.0001	CN=TB(.518); CN<DF(.0001) CN=NDF (1.000) TB<DF(.012); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.008)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Variables demográficas: controles.

- No se observó correlación entre la edad de los controles y ninguna de las variables del WCST. Los años de educación estuvieron correlacionados con el número de categorías completadas ($r_s = 0.510$; $p < 0.0001$), errores totales ($r_s = -0.438$; $p < 0.0001$), errores perseverativos ($r_s = 0.328$; $p < 0.001$), errores vulgares ($r_s = -0.502$; $p < 0.0001$), nivel conceptual de respuesta ($r_s = 0.476$; $p < 0.0001$) y número de respuestas peculiares ($r_s = -0.444$; $p < 0.0001$).
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.248; $F=1.032$; $p=0.441$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares.

- No se observó correlación entre la edad y las variables más representativas del WCST (número de categorías completadas y variables perseverativas), si bien pudo observarse correlación con algunas variables secundarias (número de errores totales, porcentaje de errores totales y número de errores vulgares). Los años de educación estuvieron negativamente correlacionados ($p < 0.001$) con el número y el porcentaje de respuestas perseverativas (tabla 23).
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.166; $F=0.582$; $p=0.884$).
- Se observó correlación estadísticamente significativa entre los años de evolución de la enfermedad y las respuestas perseverativas (número y porcentaje) y los errores perseverativos (número y porcentaje). La significación estadística no se mantiene cuando se realizan correlaciones parciales controlando la edad, los años de educación y el sexo.
- No se observaron correlaciones significativas entre ninguna de las variables del WCST y la puntuación obtenida en las escalas clínicas administradas (tabla 24).
- No se observó correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables del WCST y las puntuaciones obtenidas en la Escala de calidad de vida de Heinrichs (puntuación total y las distintas subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan (tabla 25).

Resultados

Tabla 23. WCST. Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Educación (años)	Años de evolución	Número episodios	Nº ep. maníacos	Nº ep. depresivos	Tiempo maníaco	Número ingresos	Meses de eutimia
Nº categorías completadas	-.333	.337	-.291	-.065	.037	-.132	.013	-.173	-.133
Nº de errores totales	.383	-.326	.403	.157	.044	.204	.103	.215	.204
% de errores totales	.372	-.330	.382	.152	.041	.200	.101	.215	.187
Nº respuestas perseverativas	.363	-.370	.407	.145	.019	.184	.114	.199	.172
% respuestas perseverativas	.345	-.373	.387	.140	.012	.179	.103	.194	.160
Nº errores perseverativos	.347	-.357	.398	.152	.035	.186	.136	.233	.166
% errores perseverativos	.329	-.359	.382	.149	.033	.181	.133	.230	.156
Nº errores vulgares	.407	-.221	.337	.120	.104	.137	.172	.126	.189
% errores vulgares	.357	-.189	.273	.098	.092	.110	.140	.115	.175
Nivel concep. respuesta	-.244	.186	-.208	-.079	.014	-.141	-.009	-.185	-.145
% nivel concep. respuesta	-.345	.306	-.363	-.119	-.026	-.169	-.109	-.231	-.200
Fracasos mantener set	.038	-.132	.083	.008	.007	-.006	-.001	.059	-.080

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.001$)

Tabla 24. WCST. Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (ítem1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Nº categorías completadas	.056	-.024	.106	-.214	-.072	-.076	.001	-.030	.032
Nº de errores totales	-.099	-.002	-.093	.130	.108	.153	.025	.002	.003
% de errores totales	-.087	.007	-.077	.130	.117	.165	.026	.008	-.005
Nº respuestas perseverativas	-.147	-.051	-.192	.173	.105	.197	.087	-.051	-.011-
% respuestas perseverativas	-.153	-.052	-.192	.167	.102	.191	.080	-.059	-.004
Nº errores perseverativos	-.143	-.044	-.186	.167	.106	.215	.075	-.043	.003
% errores perseverativos	-.148	-.047	-.186	.167	.107	.215	.073	-.051	.008
Nº errores vulgares	.109	.216	.046	.065	.214	.137	.094	.220	-.223
% errores vulgares	.140	.234	.082	.033	.206	.111	.083	.241	-.219
Nivel concep. Respuesta	.106	.011	.023	-.085	.000	-.116	.082	-.003	-.073
% nivel conc. Respuesta	.107	-.014	.102	-.158	-.120	-.179	-.028	-.010	.000
Fracasos mantener set	-.061	.032	-.153	.282	.088	-.109	.119	-.034	-.071

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 25. Winsconsin Card Sorting Test.

Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Escala de Sheehan
Nº categorías completadas	.021	.084	.058	.153	.052	-.029
Nº de errores totales	-.067	-.076	-.118	-.122	-.095	-.051
% de errores totales	-.070	-.084	-.121	-.128	-.101	-.042
Nº respuestas perseverativas	-.141	-.146	-.194	-.202	-.192	-.086
% respuestas perseverativas	-.141	-.136	-.187	-.198	-.188	-.085
Nº errores perseverativos	-.162	-.158	-.203	-.216	-.204	-.087
% errores perseverativos	-.166	-.149	-.201	-.213	-.205	-.085
Nº errores vulgares	-.002	-.209	-.090	-.104	-.098	.163
% errores vulgares	.014	-.191	-.077	-.092	-.084	.179
Nivel concep. Respuesta	-.018	-.003	.058	.087	.003	.046
% nivel concep. respuesta	.064	.105	.107	.127	.094	.021
Fracasos mantener set	-.075	-.058	.040	-.114	-.037	.066
Nº respuestas peculiares	-.054	-.020	-.012	.084	-.035	-.015

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Análisis discriminante canónico

- Tras probar distintas combinaciones de variables del WCST, el análisis discriminante canónico fue realizado utilizando tres variables: porcentaje de errores perseverativos, nivel conceptual de respuesta (porcentaje) y número de fracasos en mantener el set. Los resultados quedan recogidos en la tabla 26. Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contrroles, bipolares-esquizofrénicos, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y contrroles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares- esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 26 también se recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas.

Tabla 26. Winsconsin Card Sorting Test . Análisis discriminante canónico.

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.281	.469	.780	3	.0001	68.5%	79.1%	-
TB vs ESQ ¹	.058	.233	.946	3	.032	63.0%		54.5%
CN vs ESQ ¹	.390	.530	.720	3	.0001		83.6%	69.3%
TB vs DF ¹	.245	.443	.803	3	.0001	68.5%		70.7%
TB vs NDF	.034	.180	.968	3	.278	58.9%		48.9%

¹ % errores perseverativos, % nivel conceptual de respuesta y n° de fracasos en mantener el set.

Fluidez verbal

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.294; F= 16.014; p=.0001) demostró la existencia de diferencias en el rendimiento en las pruebas de fluidez verbal entre los 3 grupos.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles tanto en el test de asociación verbal controlada como en el test de denominación de animales (p<0.0001) (tabla 27). En ambos casos se observó un tamaño del efecto grande (tabla 28).
- El porcentaje de pacientes bipolares que presentó un deterioro significativo (rendimiento por debajo del percentil 5) queda recogido en la tabla 29 (16.4% presentó un deterioro en el FAS; 24.7% presentó un deterioro en la denominación de animales).
- Los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los controles en ambos test de fluidez verbal. En ambos casos, el valor de la d de Cohen fue superior a 1 (tablas 27 y 28). El 31.8% y el 36.4% de los esquizofrénicos presentaron un deterioro significativo en el FAS y en la denominación de animales respectivamente (tabla 29).

- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares en el FAS. Sin embargo, los bipolares nombraron más animales que los esquizofrénicos (tabla 27).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos (tabla 30).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.346; $F=12.507$; $p=.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el WCST entre los 4 grupos.
- Como puede verse en la tabla 31, los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios en el FAS y en la fluidez verbal por categorías (denominación de animales). El tamaño del efecto queda recogido en la tabla 28.
- Los pacientes bipolares obtuvieron un mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios en los dos test de fluidez; el tamaño del efecto fue moderado (tablas 28 y 31). No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos no deficitarios y pacientes bipolares (tabla 31).
- No se observaron diferencias entre esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios (tabla 31).
- Según se recoge en la tabla 29, entre el 51.2% y el 53.7% de los pacientes con una esquizofrenia deficitaria presentaron un marcado deterioro en los test de fluidez verbal. Este porcentaje osciló entre el 12.8% y el 23.4% en los esquizofrénicos no deficitarios.

Variables demográficas: controles

- Ni la edad ni los años de educación de los controles estuvieron correlacionados con ninguno de los dos test de fluidez verbal utilizados. Tampoco se encontró correlación con el nivel intelectual previo.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.094; $F=2.831$; $p=0.067$)

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- Los años de educación estuvieron positivamente correlacionados con la puntuación obtenida en los test de fluidez verbal (asociación verbal controlada y categorías). No se observó correlación significativa con la edad.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.046; $F=1.506$; $p=0.229$).
- La puntuación obtenida en los test de fluidez verbal no estuvo correlacionada con las variables clínicas tomadas en consideración (tabla 32).
- No se observaron correlaciones significativas entre los test de fluidez verbal y la puntuación obtenidas en las escalas clínicas administradas (tabla 33).
- No se observó correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables del WCST y las puntuaciones obtenidas en la Escala de calidad de vida de Heinrichs (puntuación total y las distintas subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan (tabla 34).

Tabla 27. Fluidez verbal. Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=83)	Controles (n=67)	F	p	
FAS	26.45 ± 10.69	23.10 ± 10.67	37.36 ± 11.00	25.292	.0001	CN>TB (.0001); CN> ESQ (.0001) TB = ESQ (.086)
Fluidez categorías	18.03 ± 5.69	16.22 ± 4.62	22.79 ± 5.01	23.611	.0001	CN>TB (.0001); CN> ESQ (.0001) TB > ESQ (.019)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Tabla 28. Fluidez verbal. Tamaño del efecto (d de Cohen).

	Tamaño del efecto CN vs TB	Tamaño del efecto CN vs ESQ	Tamaño del efecto CN vs DF	Tamaño del efecto CN vs NDF
FAS	1.006	1.316	1.684	1.056
Fluidez por categorías (nombrar animales)	0.888	1.363	1.832	1.047
	Tamaño del efecto TB vs ESQ	Tamaño del efecto TB vs DF	Tamaño del efecto TB vs NDF	Tamaño del efecto DF vs NDF
FAS	0.314	0.720	-0.071	-0.871
Fluidez por categorías (nombrar animales)	0.349	0.748	0.024	-0.852

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Resultados

Tabla 29. Fluidez verbal. Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esq. deficitaria (n=41)	Esq. no deficitaria (n=47)	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)
FAS	12 (16.4%)	28 (31.8%)	22 (53.7%)	6 (12.8%)	7 (15.6%)	5 (17.9%)
Fluidez-categorías	18 (24.7%)	32 (36.4%)	21 (51.2%)	11 (23.4%)	11 (24.4%)	7 (25.0%)

Tabla 30. Fluidez verbal. Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
FAS	26.76 ± 10.89	25.96 ± 10.52	0.306	0.914
Fluidez por categoría	17.76 ± 5.82	18.39 ± 5.61	0.461	0.646

Tabla 31. Fluidez verbal. Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F	p
FAS	26.45 ± 10.69	18.49 ± 11.41	27.13 ± 8.16	37.36 ± 11.00	19.742 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001); CN>NDF (.0001) TB>DF(.020); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.057)
Fluidez categorías	18.03 ± 5.69	14.27 ± 4.26	17.91 ± 4.28	22.79 ± 5.01	18.116 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF(.0001); TB>DF(.006); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.088)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Tabla 32. Fluidez verbal. Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares.

	Edad	Educa. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maníac.	Nº ep. depresiv.	Duración manía	Número ingresos	Meses eutimia
Fluidez: FAS	-.369	.573	-.257	-.121	-.269	-.139	-.262	-.041	-.044	.064
Fluidez por categorías	-.334	.567	-.264	-.079	-.208	-.189	-.238	-.136	-.283	.094

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos (p< 0.0007)

Tabla 33. Fluidez verbal. Correlaciones (Spearman) con escalas de evaluación clínica en bipolares.

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Fluidez: FAS	-.029	.030	.081	-.095	-.121	-.017	.006	-.036	.132
Fluidez por categorías	.051	.019	.107	-.166	-.094	-.038	.035	-.056	.076

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos (p< 0.0007).

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 34. Fluidez verbal. Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares.

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
FAS Fluidez	.084	.027	.128	.187	.122	.129
Categorías- Animales	.115	.143	.216	.171	.171	.126

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Análisis discriminante canónico

- El análisis discriminante canónico fue realizado utilizando las puntuaciones obtenidas en el FAS y en la fluidez verbal por categorías (tabla 35). Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contrroles, controles-esquizofrénicos y bipolares-esquizofrénicos deficitarios. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares-esquizofrénicos y bipolares-esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 35, también se recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas.

Tabla 35. Fluidez verbal: análisis discriminante canónico.

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.281	.469	.780	2	.0001	68.5%	71.6%	
TB vs ESQ ¹	.035	.184	.966	2	.066	54.8%		60.2%
CN vs ESQ ¹	.547	.595	.646	2	.0001		76.1%	76.1%
TB vs DF ¹	.155	.366	.866	2	.0001	61.6%		70.7%
TB vs NDF	.003	.051	.997	2	.859	49.3%		44.7%

¹ Se utilizaron FAS y fluidez verbal por categorías

Span de Dígitos

Bipolares, esquizofrénicos y controles.

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.103; $F = 5.627$; $p = .0001$) demostró la existencia de diferencias en el rendimiento en el span de dígitos entre los 3 grupos.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles tanto en los dígitos directos como en los dígitos inversos (tabla 36). El valor de la d de Cohen fue siempre

inferior a 0.8 (tabla 37), excepto para controles y esquizofrénicos deficitarios. El 37.0% de los pacientes bipolares rindieron por debajo del percentil 5 en los dígitos directos; el porcentaje fue solo del 11.0% en los dígitos inversos (tabla 38).

- Los esquizofrénicos también rindieron significativamente peor que los controles tanto en los dígitos directos, como en los dígitos inversos (tabla 36). El tamaño del efecto fue medio (tabla 37). Los porcentajes de esquizofrénicos que rindieron por debajo del percentil 5 en dígitos directos y dígitos inversos fue del 27.3% y del 10.2% respectivamente (tabla 38).
- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares, ni en los dígitos directos ni en los inversos (tabla 36).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos (tabla 39).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.104; $F = 3.759$; $p = .001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el span de dígitos entre los cuatro grupos.
- Como puede verse en la tabla 40, los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios, tanto en dígitos directos, como en dígitos inversos. El tamaño del efecto queda recogido en la tabla 37.
- No se observaron diferencias entre bipolares, esquizofrénicos deficitarios y esquizofrénicos no deficitarios, ni en dígitos directos, ni en dígitos inversos (tabla 40).
- No se observaron diferencias entre esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios (tabla 40).
- En la tabla 38 se recoge el porcentaje de esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios que rindieron por debajo del percentil 5.

Variables demográficas: controles

- Los años de educación estuvieron correlacionados con el rendimiento obtenido en dígitos directos ($r_s = 0.499$; $p < 0.0001$) y en dígitos inversos ($r_s = 0.668$; $p < 0.0001$). La edad no estuvo correlacionada con estas variables.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA = 0.062; $F = 1.856$; $p = 0.165$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- La edad y los años de educación estuvieron positivamente correlacionados con la puntuación obtenida en dígitos directos y en dígitos inversos.
- Las mujeres presentaron mejor rendimiento que los hombres (MANOVA = 0.131; $F = 4.324$; $p = 0.017$).
- La puntuación obtenida en el span de dígitos (directos e inversos) no estuvo correlacionada con ninguna de las variables clínicas (tabla 41), ni con la puntuación obtenida en las escalas de evaluación clínica (tabla 42), ni en las escalas de calidad de vida y discapacidad (tabla 43).

Tabla 36. Span de dígitos. Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	F	p	
Dígitos directos	6.84 ± 2.33	6.74 ± 1.93	8.24 ± 2.04	9.177	.0001	CN > TB(.0001); CN > ESQ(.0001) TB = ESQ (.783)
Dígitos inversos	4.86 ± 1.94	4.53 ± 1.94	5.91 ± 1.97	5.917	.003	CN>TB (0.001); CN > ESQ (.033) TB = ESQ (.160)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia

Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Tabla 37. Span de dígitos. Tamaño del efecto (d de Cohen).

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
Dígitos directos	0.639	0.755	0.947	0.605
Dígitos inversos	0.537	0.706	0.585	0.585
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
Dígitos directos	0.047	0.206	-0.083	-0.320
Dígitos inversos	0.170	0.303	0.047	-0.258

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Resultados

Tabla 38. Span de dígitos. Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esquizofrenia Deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Bipolares Psicóticos (n=45)	Bipolares no psicót. (n=28)
Dígitos directos	27 (37.0%)	24 (27.3%)	15 (36.6%)	9 (19.1%)	17 (37.8%)	10 (35.7%)
Dígitos inversos	8 (11.0%)	9 (10.2%)	7 (17.1%)	2 (4.3%)	4 (8.9%)	4 (14.3%)

Tabla 39. Span de dígitos. Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Dígitos directos	6.89 ± 2.35	6.75 ± 2.35	0.246	0.807
Dígitos inversos	4.60 ± 1.85	5.29 ± 2.03	1.482	0.143

Tabla 40. Span de dígitos. Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
Dígitos directos	6.84 ± 2.33	6.41 ± 1.82	7.02 ± 1.99	8.24 ± 2.04	6.141 p<.0001	CN>TB(.002); CN>DF(.004); CN>NDF (.011); TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)
Dígitos inversos	4.86 ± 1.94	4.27 ± 1.95	4.77 ± 1.93	5.91 ± 1.97	3.937 p<.009	CN=TB (.201); CN>DF (.019); CN>NDF (.028); TB=DF (1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Tabla 41. Span de dígitos. Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Educaci. (años)	Años de evolución	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maníacos	Nº ep. depresiv.	Duración mania	Número ingresos
Dígitos directos	-.369	.573	-.257	-.121	-.269	-.139	-.262	-.041	-.044
Dígitos inversos	-.382	.553	-.300	-.088	-.235	-.224	-.230	-.173	-.283

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos (p<0.0007)

Tabla 42. Span de dígitos. Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Dígitos directos	.067	.073	.217	-.122	.031	.057	.087	.122	-.120
Dígitos inversos	-.003	-.049	.095	-.221	-.092	-.128	.068	-.090	.097

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos (p<0.0007). MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 43. Span de dígitos. Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares

	Calidad de Vida (Ítem 1-8)	Calidad de Vida (Ítem 9-12)	Calidad de Vida (13-17,20-21)	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19)	Calidad de Vida Total	Sheehan
Dígitos directos	.096	-.072	-.006	.199	.018	.198
Dígitos inversos	.032	.003	-.052	.163	.037	.193

Trail Making Test

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.249; F= 8.459; p=.0001) demostró la existencia de diferencias en el rendimiento en el TMT entre los 3 grupos.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles en las tres variables del TMT (tabla 44). En los tres casos se observó un tamaño del efecto grande (Tabla 45).
- Entre el 27.4 % y el 32.9% de pacientes bipolares presentaron un rendimiento por debajo del percentil 5 (tabla 46).
- Los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los controles en todas las variables del TMT (tabla 44); el valor de la d de Cohen fue superior a 0.8 (Tabla 45).
- En la tabla 46 se recoge el porcentaje de pacientes esquizofrénicos que presentan un rendimiento por debajo del percentil 5. Entre el 43.2% y el 48.9% de los pacientes con esquizofrenia rindieron por debajo de este percentil en el TMT-B (TMT-B y TMT-diferencia).
- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares en el tiempo empleado para completar el TMT-A. Sin embargo, los esquizofrénicos rindieron peor que los bipolares en el TMT-B (tabla 44), si bien el tamaño del efecto fue muy pequeño (tabla 45).
- Sólo se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos en el TMT-A (tabla 47).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.324; F= 7.302; p=.0001) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el TMT entre los 4 grupos.

Resultados

- Como puede verse en la tabla 48, los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios en las tres variables consideradas. Como puede verse en la tabla 45, siempre que se hubo diferencias significativas el valor de la *d* de Cohen fue superior a 0.8.
- Los pacientes bipolares obtuvieron un mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios en el TMT-B (tiempo total empleado y diferencia), sin observarse diferencias significativas en el TMT-A. No hubo diferencias entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios (tabla 48).

Tabla 44. TMT. Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Controles (n=67)	F	p	
TMT-A	69.10 ± 36.89	69.64 ± 40.16	43.15 ± 16.96	10.352	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.0001) TB = ESQ (.404)
TMT-B	168.49 ± 111.45	198.83 ± 125.40	86.83 ± 43.26	22.800	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.0001) TB < ESQ (.002)
TMT diferencia	104.90 ± 92.68	135.11 ± 107.49	45.11 ± 33.32	19.168	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.002) TB < ESQ (.001)

TMT: Trail Making Test. CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*
Para TMT-B y TMT-diferencia T. bipolar, n=68; Esquizofrenia, n= 80.

Tabla 45. TMT. Tamaño del efecto (*d* de Cohen).

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
TMT-A	-0.904	-0.859	-1.183	-0.577
TMT-B	-0.966	-1.194	-1.696	-0.901
TMT diferencia	-0.859	-1.131	-1.553	-0.879
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
TMT-A	-0.014	-0.356	0.354	0.690
TMT-B	-0.255	-0.707	0.109	0.832
TMT diferencia	-0.301	-0.716	0.051	0.792

TMT: Trail Making Test. CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria
Para TMT-B y TMT-diferencia T. bipolar, n=68; Esquizofrenia, n= 80. Esquizofrenia deficitaria, n=34; esquizofrenia no deficitaria, n=46.

Resultados

Tabla 46. TMT. Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esquizofrenia deficitaria	Esquizofrenia no deficitaria	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)
TMT-A	23 (31.5%)	25 (28.4%)	16 (39.0%)	9 (19.1%)	18 (40.0%)	7 (25.0%)
TMT-B	24 (32.9%)	43 (48.9%)	28 (68.3%)	15 (31.9%)	17 (37.8%)	7 (25.0%)
TMT dif	20 (27.4%)	38 (43.2%)	26 (63.4%)	12 (25.5%)	15 (33.3%)	5 (17.9%)

TMT: Trail Making Test

Para TMT-B y TMT-diferencia: T. bipolar, n=68; Esquizofrenia, n= 80. Esquizofrenia deficitaria, n=34; esquizofrenia no deficitaria, n=46; Bipolares psicóticos: n=40; bipolares no psicóticos: n=28

Tabla 47. TMT. Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
TMT-A	75.53 ± 41.76	58.75 ± 23.59	2.198	0.032
TMT-B	166.56 ± 107.62	171.29 ± 116.83	0.173	0.863
TMT dif	99.66 ± 84.46	112.54 ± 103.18	0.568	0.572

TMT: Trail Making Test

TMT-B y TMT-dif: Bipolares psicóticos: n=40; bipolares no psicóticos: n=28

Tabla 48. TMT. Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p
TMT-A	69.10 ± 36.89	83.88 ± 45.66	57.21 ± 30.00	43.15 ± 16.96	9.465 p<.0001 CN<TB (.002); CN<DF (.0001); CN=NDF (.094) TB=DF (.176); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.049)
TMT-B	168.49 ± 111.45	255.62 ± 133.97	156.85 ± 101.02	86.83 ± 43.26	20.110 p<.0001 CN<TB (.001); CN<DF(.0001); CN<NDF (.0001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.003)
TMT dif	104.90 ± 92.68	182.06 ± 120.16	100.41 ± 82.46	45.11 ± 33.32	17.530 p<.0001 CN<TB (.011); CN<DF(.0001); CN<NDF (.001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.003)

TMT: Trail Making Test . CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Para TMT-B y TMT-diferencia T. bipolar, n=68; Esquizofrenia deficitaria, n=34; Esquizofrenia no deficitaria, n=46.

Tabla 49. TMT. Correlaciones (Spearman) entre el TMT y variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Educac. (años)	Años de evolución	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maníacos	Nº ep. depresiv.	Duración manía	Número ingresos
TMT-A	.408	-.430	.461	-.168	.223	.195	.205	.337	.253
TMT-B	.529	-.475	.555	-.106	.304	.089	.335	.174	.110
TMT-dif	.403	-.396	.395	-.019	.260	.015	.295	.058	.017

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos (p< 0.0007)

TMT: Trail Making Test

Resultados

Tabla 50. TMT. Correlaciones (Spearman) entre TMT y escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
TMT-A	-.063	-.013	.012	.222	.250	.266	.199	.113	-.153
TMT-B	.074	.085	.049	.097	.198	.073	.180	.107	-.164
TMT-diferencia	.099	.052	.071	-.020	.044	-.093	.065	.058	-.102

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 51. TMT. Correlaciones (Spearman) entre TMT y escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
TMT-A	-.247	-.136	-.232	-.236	-.240	-.091
TMT-B	-.218	-.102	-.209	-.169	-.216	-.065
TMT-diferencia	-.069	.019	-.067	-.050	-.059	-.059

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

- Los esquizofrénicos no deficitarios obtuvieron un mejor resultado que los deficitarios en todas las variables consideradas (tabla 48). Para el TMT-B el tamaño del efecto fue grande (tabla 45).
- Según se recoge en la tabla 46, el 68.3% de los esquizofrénicos deficitarios y el 31.9% de los no deficitarios rindieron en el TMT-B por debajo del percentil 5.

Variables demográficas: controles

- La edad estuvo positivamente correlacionada con el tiempo empleado en realizar el TMT-B (para completar el TMT-B, $r_s = 0.496$, $p < 0.0001$; para la diferencia, $r_s = 0.412$, $p < 0.001$). Ni los años de educación, ni el nivel intelectual premórbido estuvieron correlacionados con ninguna de las variables del TMT.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.102; $F = 2.001$; $p = 0.124$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- Como puede verse en la tabla 49, la edad y los años de educación estuvieron correlacionados con las tres variables del TMT consideradas.

- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.023; $F=$; $p=0.705$)
- Los años de evolución de la enfermedad estuvieron correlacionados con todas las tres variables del TMT (tabla 49). Sin embargo, cuando se realizan correlaciones parciales controlando la edad, la significación estadística no se mantiene (para TMT-A, $p=0.055$; para TMT-B: $p=0.513$; para la diferencia, $p=0.896$). Asimismo, el TMT-A estuvo correlacionado positivamente con los meses de duración de los episodios maníacos, mientras que el TMT-B estuvo correlacionado con el número de episodios depresivos (tabla 49). Como sucedía en el caso anterior, la significación no se mantiene cuando la edad es controlada ($p=0.090$ y $p=0.152$, respectivamente).
- No se observó correlación significativa entre las variables del TMT y la puntuación obtenidas en las escalas clínicas administradas (tabla 50), ni con la puntuación en las escalas de calidad de vida o discapacidad (tabla 51).

Test de Stroop

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.304; $F= 10.900$; $p=.0001$) demostró la existencia de diferencias en el rendimiento en el test de stroop entre los tres grupos.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles en las 5 variables del test de Stroop utilizadas (tabla 52). En las variables que miden interferencia, se observó un tamaño del efecto grande (tabla 53).
- El porcentaje de pacientes bipolares que presentó un deterioro significativo (rendimiento por debajo del percentil 5) queda recogido en la tabla 54. El 31.5% y el 35.6% de los bipolares presentaron un rendimiento significativamente deteriorado cuando fueron consideradas variables que miden interferencia.
- Los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los controles en todas las variables del test de Stroop (tabla 52). En todos los casos, el valor de la d de Cohen fue superior a 0.8 (Tabla 53).
- En la tabla 54 se recoge el porcentaje de pacientes esquizofrénicos que presentan un rendimiento por debajo del percentil 5.

- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares en las variables del test de Stroop que miden interferencia. Sin embargo, los esquizofrénicos mostraron un peor rendimiento en el tiempo-palabra y en el tiempo-color (tabla 52).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos (tabla 55).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.441; F= 10.480; p=.0001) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en este test entre los cuatro grupos.
- Como puede verse en la tabla 56, los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios en todas las variables del test de Stroop; en todos los casos, el valor de la d de Cohen fue superior a 1. Los controles también rindieron mejor que los esquizofrénicos no deficitarios en todas las variables exceptuando la *diferencia-2*; en esta ocasión, el tamaño del efecto fue moderado o pequeño.

Tabla 52. Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=85)	Controles (67)	T	p	
Tiempo palabras	59.49 ± 14.35	63.62 ± 18.84	48.30 ± 7.19	17.662	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.0001) TB < ESQ (.032)
Tiempo color	88.10 ± 25.60	98.45 ± 36.46	70.36 ± 18.79	21.408	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.0001) TB < ESQ (.005)
Tiempo color-palab	166.90 ± 62.31	177.84 ± 68.11	119.13 ± 30.47	21.806	.0001	CN<TB (.0001); CN<ESQ (.002) TB = ESQ (.053)
Diferencia-1	107.41±57.16	114.21 ± 58.54	70.84 ± 28.41	14.614	.0001	CN<TB (0.0001); CN<ESQ(.0001) TB = ESQ (.142)
Diferencia-2	78.81 ± 51.95	79.39 ± 47.03	48.78 ± 24.60	8.090	.0001	CN <TB (0.0001); CN < ESQ(.001) TB = ESQ (.588)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

Tabla 53. Test de Stroop
Tamaño del efecto (d de Cohen)

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
Tiempo palabras	-0.986	-1.074	-1.564	-0.743
Tiempo color	-0.790	-0.968	-1.246	-0.796
Tiempo color palabra	-0.974	-1.113	-1.705	-0.745
Interferencia-1	-0.810	-0.943	-1.425	-0.594
Interferencia-2	-0.736	-0.806	-1.329	-0.411

	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
Tiempo palabras	-0.247	-0.957	0.086	0.683
Tiempo color	-0.329	-0.691	0.076	0.769
Tiempo color palabra	-0.168	-0.735	0.363	1.122
Interferencia-1	-0.118	-0.601	0.390	1.046
Interferencia-2	-0.012	-0.453	0.416	0.948

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Tabla 54. Test de Stroop.
Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	Bipolares	Esquizofrénicos	Esquizofrénicos deficitarios	Esquizofrénicos no deficitarios	Bipolares psicóticos	Bipolares no psicóticos
Tiempo P	20 (27.4%)	38 (43.2%)	21 (52.2%)	17 (36.2%)	13 (28.9%)	7 (25.0%)
Tiempo C	16 (21.9%)	37 (42.0%)	22 (53.7%)	15 (31.9%)	11 (24.4%)	5 (17.9%)
Tiempo PC	26 (35.6%)	43 (48.9%)	31 (75.6%)	12 (25.5%)	20 (44.4%)	6 (21.4%)
Diferencia-1	23 (31.5%)	32 (36.4%)	24 (58.5%)	8 (17.0%)	17 (37.8%)	6 (21.4%)
Diferencia-2	16 (21.9%)	25 (28.4%)	21 (52.2%)	4 (8.5%)	10 (22.2%)	6 (21.4%)

Tabla 55. Test de Stroop.
Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Tiempo palabras	60.24 ± 14.10	58.29 ± 14.92	0.564	0.574
Tiempo color	91.16 ± 27.69	83.18 ± 21.39	1.301	0.198
Tiempo color-palabra	173.76 ± 64.28	155.89 ± 58.44	1.195	0.236
Diferencia 1	113.51 ± 57.18	97.61 ± 56.78	1.159	0.250
Diferencia 2	82.60 ± 56.46	72.71 ± 44.06	0.788	0.433

Resultados

Tabla 56. Test de Stroop.

Comparación entre: trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

	Bipolares (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F P	
Tiempo palabras	59.49 ± 14.35	70.42 ± 18.67	58.13 ± 17.28	48.30 ± 7.19	14.647 p<.0001	CT<TB(.0001); CT<DF(.0001) CT<NDF (.001) TB<DF(.005); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.039)
Tiempo color	88.10 ± 25.60	113.45 ± 45.14	86.32 ± 21.25	70.36 ± 18.79	18.365 p<.0001	CT<TB(.0001); CT<DF(.0001) CT<NDF (.0001) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.009)
T. color- palabra	166.90±62.31	215.61 ± 74.01	147.30 ± 43.98	119.13 ± 3 0.4	22.757 p<.0001	CT<TB(.0001); CT<DF(.0001) CT<NDF (.002) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000);NDF<DF(.0001)
Diferen-1	107.41±57.16	145.18 ± 68.08	89.17 ± 33.14	70.84 ± 28.41	15.934 p<.0001	CT<TB(.0001); CT<DF(.0001) CT<NDF (.043) TB<DF(.002); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.0001)
Diferen-2	78.81 ± 51.95	102.16 ± 51.20	60.98 ± 33.99	48.78 ± 24.60	9.646 p<.0001	CT<TB(.005); CT<DF(.0001) CT=NDF (.641) TB=DF(.089); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.004)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

- Como se recoge en la tabla 56, los pacientes bipolares obtuvieron mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios en todas las variables del test de Stroop con la excepción de la *diferencia-2*; el tamaño del efecto fue grande (tiempo empleado en la lectura de palabras) o moderado (variables de interferencia). No se observaron diferencias en ninguna de las variables entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios.
- Los esquizofrénicos no deficitarios rindieron mejor que los deficitarios en todas las variables del test de Stroop. En las variables que miden interferencia, el valor de la *d* de Cohen fue superior a 0.8
- En la tabla 54 se recogen el porcentaje de pacientes deficitarios y no deficitarios con un rendimiento inferior al percentil 5. Entre el 52.2% y el 75.6% de los esquizofrénicos deficitarios presentaron un rendimiento muy bajo cuando se evalúa la interferencia. En los no deficitarios, los porcentajes oscilaron entre el 8.5% y el 25.5% en estas mismas variables de interferencia.

Variables demográficas: controles

- La edad está correlacionada con variables del test de Stroop que miden interferencia (tiempo PC: $r_s=0.461$, $p<0.0001$; diferencia-1: $r_s=0.418$, $p<0.0001$). Los años de educación y nivel intelectual previo no estuvieron significativamente correlacionados con ninguna variable del test de Stroop.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.116; $F=2.273$; $p=0.089$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- La edad y los años de educación estuvieron correlacionados con la mayoría de las variables del test de Stroop evaluadas (tabla 57).
- Se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en este test entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.227; F=4.914; p=0.004).
- El tiempo C, y algunas variables que miden interferencia (tiempo PC y diferencia 1), estuvieron positivamente correlacionadas con los años de evolución. Cuando se realizan correlaciones parciales controlando la edad, la significación estadística de no se mantuvo (tiempo C: p=0.723; tiempo PC: p=0.723; diferencia-1: p=0.695). El resto de las variables clínico-evolutivas no estuvieron correlacionadas significativamente con ninguna variable del test de Stroop (tabla 57).
- No se observaron correlaciones significativas entre las variables del test de Stroop y la puntuación obtenida en las escalas clínicas administradas (tabla 58).
- En la tabla 59 puede comprobarse que no se ha observado correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables del test de Stroop y las puntuaciones obtenidas en la Escala de calidad de vida de Heinrichs (puntuación total y las distintas subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan.

Tabla 57. Test de Stroop.
Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Educac. (años)	Años de evolución	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maníacos	Nº ep. depresiv.	Duración mania	Número ingresos
Tiempo palabra	.358	-.378	.248	.101	.096	.117	.058	.072	.078
Tiempo color	.525	-.273	.458	.050	-.006	.076	-.127	.257	.077
Tiempo palabra- color	.475	-.450	.413	.036	.194	.163	.101	.256	.240
Diferencia 1	.426	-.388	.370	.034	.161	.135	.078	.263	.238
Diferencia 2	.292	-.421	.215	.044	.264	.147	.214	.165	.230

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Resultados

Tabla 58. Test de Stroop.
Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Tiempo Palabra	.163	.109	-.041	.068	.239	.103	.135	.078	-.185
Tiempo Color	-.013	-.017	-.142	.143	.308	.269	.298	.045	-.312
Tiempo Color-palabra	-.084	-.073	-.089	.102	.140	.162	.040	.134	-.151
Interferencia-1 (PC-P)	-.103	-.089	-.089	.106	.105	.137	.019	.153	-.139
Interferencia-2 (PC-C)	-.074	-.087	-.058	.018	-.042	-.038	-.146	.085	-.009

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Tabla 59. Test de Stroop.
Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares

	Calidad de Vida (Item 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Item 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Item 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
Tiempo palabra	-.157	-.004	-.092	-.036	-.120	-.007
Tiempo color	-.160	-.141	-.235	-.177	-.224	.006
Tiempo palabra- color	-.162	-.122	-.193	-.196	-.193	-.071
Diferencia 1	-.130	-.152	-.186	-.212	-.183	-.075
Diferencia 2	-.069	-.036	-.079	-.107	-.078	-.095

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Análisis discriminante canónico

- Se realizó un análisis discriminante canónico utilizando variables de los test incluidos dentro del subdominio atención-ejecutiva. Tras probar distintas combinaciones de variables, el análisis discriminante canónico fue realizado utilizando tres variables: interferencia (tiempo PC en test de Stroop), TMT-B (tiempo) y span de dígitos inversos. Los resultados quedan recogidos en la tabla 60. Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contrroles, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y contrroles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares-esquizofrénicos y bipolares-esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 60 también se

recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas

Tabla 60. Atención ejecutiva: análisis discriminante canónico

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	P	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.292	.475	.774	3	.0001	60.3%	83.6%	
TB vs ESQ ¹	.020	.139	.981	3	.417	66.2%		48.8%
CN vs ESQ ¹	.403	.536	.713	3	.0001	63.8%	89.6%	
TB vs DF ¹	.169	.380	.855	3	.002	75.0%		61.8%
TB vs NDF	.036	.186	.965	3	.274	52.9%		47.1%

¹ Se utilizaron interferencia (tiempo PC en test de Stroop), TMT-B (tiempo) y span de dígitos inversos

Torre de Hanoi

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.341; F= 6.088; p=.0001) demostró la existencia de diferencias en el rendimiento en la torre de Hanoi entre los tres grupos.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles todas las variables de la torre de Hanoi utilizadas (tabla 61). Como puede verse en la tabla 62, el tamaño del efecto fue moderado, con valores de d de Cohen que oscilaron entre -0.468 y -0.778.
- En la tabla 63 puede observarse el porcentaje de pacientes bipolares que rindieron por debajo del percentil 5 en cada una de las variables estudiadas.
- Los esquizofrénicos obtuvieron un peor rendimiento que los controles en todas las variables de la torre de Hanoi (tabla 61). Como se recoge en la tabla 62 el tamaño del efecto fue medio, con la excepción del tiempo medio por movimiento (4 anillos), donde el valor de la d de Cohen fue de 0.918.
- En la tabla 63 se recoge el porcentaje de pacientes esquizofrénicos que presentan un rendimiento por debajo del percentil 5 en cada una de las variables tomadas en consideración.
- No se observaron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares, con excepción de del número de movimientos erróneos (prueba realizada con 3 anillos),

donde los esquizofrénicos realizaron más movimientos incorrectos que los bipolares (tabla 61), si bien el tamaño del efecto fue pequeño (tabla 62).

- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos en ninguna de las variables de la torre de Hanoi (tabla 64).

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.465; F= 5.492; p=.0001) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en la torre de Hanoi entre los 4 grupos.
- Como puede verse en la tabla 65, los controles rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios en todas las variables de la torre de Hanoi. El tamaño del efecto puede ser considerado grande (tabla 62).

Tabla 61. Torre de Hanoi.
Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	Bipolares (n=73)	Esquizofrénicos (n=88)	Controles (67)	F	p	
3 anillos						
Nº de movimientos	11.85 ± 4.36	12.25 ± 4.71	9.46 ± 3.05	7.510	.001	CN<TB (.002); CN < ESQ (.0001) TB = ESQ(.503)
Nº de movimientos erróneos	0.84 ± 1.23	1.27 ± 2.15	0.13 ± 0.39	9.144	.0001	CN<TB (.024); CN < ESQ (.0001) TB < ESQ(.031)
Tiempo medio	12.60 ± 5.79	12.16 ± 6.00	8.49 ± 6.78	6.261	.002	CN<TB (0.002); CN < ESQ (.002) TB = ESQ(.982)
4 anillos						
Nº de movimientos	28.52 ± 14.16	25.47 ± 8.65	21.73 ± 5.72	6.703	.001	CN<TB(0.0001); CN<ESQ (.025) TB = ESQ(.143)
Nº de movimientos erróneos	1.62 ± 4.42	2.18 ± 4.03	0.15 ± 0.47	6.089	.003	CN<TB (0.001); CN < ESQ (.018) TB = ESQ(.243)
Tiempo medio	9.93 ± 3.71	9.64 ± 4.23	6.45 ± 2.50	17.651	.0001	CN<TB(0.0001);CN<ESQ (.0001)TB= ESQ(.736)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

**Tabla 62. Torre de Hanoi.
Tamaño del efecto (d de Cohen)**

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
3 anillos				
Nº de movimientos	-0.635	-0.703	-0.935	-0.489
Nº de movimientos erróneos	-0.778	-0.738	-1.014	-0.487
Tiempo medio	-0.652	-0.573	-0.702	-0.466
4 anillos				
Nº de movimientos	-0.629	-0.510	-0.746	-0.279
Nº de movimientos erróneos	-0.468	-0.708	-0.910	-0.683
Tiempo medio	-0.655	-0.776	-1.208	-0.698
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
3 anillos				
Nº de movimientos	-0.088	-0.339	0.165	0.500
Nº de movimientos erróneos	-0.245	-0.574	0.150	0.652
Tiempo medio	0.075	-0.052	0.181	0.231
4 anillos				
Nº de movimientos	-0.260	-0.071	0.441	0.481
Nº de movimientos erróneos	-0.132	-0.425	0.235	0.731
Tiempo medio	0.073	-0.136	0.244	0.362

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Tabla 63. Torre de Hanoi. Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

	Bipolares	Esquizofrenia	Esquizofrenia deficitaria	Esquizofrenia no deficitaria	Bipolares psicóticos	Bipolares no psicóticos
3 anillos						
Nº de movimientos	14 (19.2%)	18 (20.5%)	13 (31.7%)	5 (10.6%)	10 (22.2%)	4 (14.3%)
Nº movimientos erróneos	14 (19.2%)	22 (25.0%)	17 (41.5%)	5 (10.6%)	9 (20.0%)	5 (17.9%)
Tiempo medio	13 (17.8%)	16 (18.2%)	9 (22.0%)	7 (14.9%)	6 (13.3%)	7 (25.0%)
4 anillos						
Nº de movimientos	17 (23.3%)	13 (14.8%)	8 (19.5%)	5 (10.6%)	12 (26.7%)	5 (17.9%)
Nº movimientos erróneos	19 (26.0%)	37 (42.0%)	24 (58.5%)	13 (27.7%)	12 (26.7%)	7 (25.0%)
Tiempo medio	16 (21.9%)	21 (23.9%)	14 (34.1%)	7 (14.9%)	9 (20.0%)	7 (25.0%)

Tabla 64. Torre de Hanoi. Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
3 anillos				
Nº de movimientos	11.82 ± 4.37	11.89 ± 4.42	0.067	0.947
Nº de movimientos erróneos	0.82 ± 1.15	0.86 ± 1.35	0.118	0.907
Tiempo medio	12.51 ± 5.44	12.74 ± 6.31	0.161	0.873
4 anillos				
Nº de movimientos	28.73 ± 12.11	28.18 ± 17.18	0.162	0.872
Nº de movimientos erróneos	1.22 ± 2.04	2.25 ± 6.67	0.967	0.337
Tiempo medio	9.80 ± 3.70	10.14 ± 3.79	0.371	0.712

- No hubo diferencias entre controles y esquizofrénicos no deficitarios en ninguna de las variables de la torre de Hanoi (tabla 65).
- Como se recoge en la tabla 65, los pacientes bipolares sólo presentaron diferencias significativas con los esquizofrénicos deficitarios en el número de movimientos erróneos (con 3 y 4 anillos). No hubo diferencias entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios.
- Los esquizofrénicos no deficitarios realizaron menos movimientos erróneos que los deficitarios, tanto cuando la prueba se lleva a cabo con 3 ó 4 anillos. No se observaron diferencias en el número de movimientos realizados ni en el tiempo medio por movimiento (tabla 65).
- En la tabla 63 se recogen el porcentaje de pacientes deficitarios y no deficitarios con un rendimiento inferior al percentil 5.

Resultados

Tabla 65. Torre de Hanoi.

Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

	Bipolares (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
3 anillos						
Nº de movimientos	11.85 ± 4.36	13.49 ± 5.28	11.17 ± 3.89	9.46 ± 3.05	7.040 p<.0001	CN<TB(.012); CN<DF(.0001) CN=NDF (.296) TB=DF(.344); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.103)
Nº movimi. erróneos	0.84 ± 1.23	2.00 ± 2.58	0.64 ± 1.43	0.13 ± 0.39	11.529 p<.0001	CN=TB(.111); CN<DF(.0001) CN=NDF (.430) TB<DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.001)
Tiempo medio	12.60 ± 5.79	12.90 ± 5.75	11.52 ± 6.20	8.49 ± 6.78	4.227 p<.006	CN<TB(.012); CN<DF(.026) CN=NDF (.088) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)
4 anillos						
Nº de movimientos	28.52 ± 14.2	27.66 ± 9.68	23.55 ± 7.22	21.73 ± 5.72	5.919 p<.001	CN<TB(.002); CN<DF(.017) CN=NDF (1.000) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.118); NDF=DF(.256)
Nº movimi. erróneos	1.62 ± 4.42	3.71 ± 5.36	0.85 ± 1.37	0.15 ± 0.47	8.074 p<.0001	CN=TB(.088); CN<DF(.0001) CN=NDF (1.000) TB<DF(.025); TB=NDF(1.000); NDF<DF(.005)
Tiempo Medio	9.93 ± 3.71	10.45 ± 3.96	8.94 ± 4.38	6.45 ± 2.50	12.366 p<.0001	CN<TB(.0001); CN<DF(.0001) CN=NDF (1.000) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Variables demográficas: controles

- Ni la edad, ni los años de educación estuvieron significativamente correlacionados con las variables de la torre de Hanoi analizadas.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.055; F=0.512; p=0.797).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- La edad y los años de educación no estuvieron correlacionados con la mayoría de las variables de la torre de Hanoi (tabla 66).
- No se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en este test entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.069; F=0.716; p=0.638).
- Los años de evolución estuvieron correlacionados con el número de movimientos erróneos y con el tiempo medio por movimiento (prueba con 3 anillos). No se observó correlación con el resto de las variables clínicas (tabla 66). Cuando se realizan correlaciones parciales controlando la edad, la significación estadística sólo se mantuvo para en el número de movimientos erróneos (p=0.011).

Resultados

- No se observaron correlaciones significativas entre las variables de la torre de Hanoi y la puntuación obtenida en las escalas clínicas administradas (tabla 67).
- En la tabla 68 puede comprobarse que no se ha observado correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables de la torre de Hanoi y las puntuaciones obtenidas en la Escala de calidad de vida de Heinrichs (puntuación total y las distintas subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan.

Tabla 66. Torre de Hanoi.
Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Edacac. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maniac.	Nº ep. depresiv.	Duración mania	Número ingresos	Tiempo eutimia
3 anillos										
Nº de movimientos	.097	-.002	.242	-.127	-.022	-.094	.017	-.056	-.006	.181
Nº movimientos erróneos	.242	-.131	.363	-.165	.085	.132	.062	.168	.217	.255
Tiempo medio	.325	-.301	.341	-.030	.275	.157	.273	.179	.176	.076
4 anillos										
Nº de movimientos	-.066	.053	-.133	.176	-.110	-.077	-.057	-.097	.205	-.256
Nº movimientos erróneos	.260	-.179	.174	.097	-.031	.136	-.110	.236	.256	.091
Tiempo Medio	.324	-.300	.286	.080	.030	.031	.058	.122	.085	.027

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Tabla 67. Torre de Hanoi.
Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
3 anillos									
Nº de movimientos	.059	-.023	-.048	.125	.008	-.175	.148	-.052	.131
Nº movimiento erróneos	-.071	.006	-.020	.138	.097	-.050	.166	.077	.017
Tiempo Medio	.001	.057	-.004	.065	.139	.066	.171	.138	-.148
4 anillos									
Nº de movimientos	.086	.128	.153	-.024	.215	-.025	.177	.210	-.187
Nº movimientos erróneos	-.036	-.101	-.018	-.024	.072	.026	-.043	.012	-.017
Tiempo Medio	-.005	.058	-.131	.158	.148	-.049	.128	-.021	-.117

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Resultados

Tabla 68. Torre de Hanoi.

Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
Nº mov. 3 anillos	.027	.106	.026	.103	.077	-.178
Nº errores con 3 anillos	-.114	.058	-.086	-.019	-.041	-.130
Tiempo medio mov. 3 anillos	-.247	-.188	-.208	-.188	-.270	.063
Nº mov. 4 anillos	-.256	-.285	-.203	-.033	-.249	.220
Nº errores con 4 anillos	-.207	-.116	-.217	-.072	-.197	.003
Tiempo medio mov. 4 anillos	-.167	-.154	-.119	-.141	-.190	.026

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Análisis discriminante canónico

- El análisis discriminante canónico fue realizado utilizando: número de movimientos totales y el número de movimientos erróneos, obtenidos cuando la prueba es realizada con tres y con cuatro anillos (tabla 69). Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contróles, bipolares-esquizofrénicos, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y contróles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares-esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 69, también se recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas.

Tabla 69. Torre de Hanoi: análisis discriminante.

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	Grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.252	.449	.799	4	.0001	54.8%	83.6%	
TB vs ESQ ¹	.072	.259	.933	4	.028	54.8%		68.2%
CN vs ESQ ¹	.232	.434	.812	4	.0001		83.6%	61.4%
TB vs DF ¹	.176	.387	.850	4	.001	78.1%		53.7%
TB vs NDF	.052	.222	.951	4	.210	47.9%		68.1%

¹ Se utilizaron las siguientes variables: número de movimientos correctos y erróneos con 3 y 4 anillos

Análisis discriminante canónico: función ejecutiva global.

- Se realizó un análisis discriminante canónico utilizando variables de los test incluidos en el dominio función ejecutiva. Tras probar distintas combinaciones de variables, el análisis discriminante canónico fue realizado utilizando cinco variables: porcentaje de errores perseverativos del WCST, interferencia (tiempo PC en test de Stroop), FAS, fluidez verbal por categorías y número de movimientos erróneos realizados en la Torre de Hanoi (3 anillos). Los resultados quedan recogidos en la tabla 70. Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contrroles, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y controles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares-esquizofrénicos y bipolares-esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 70 también recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas.

Tabla 70. Función ejecutiva global: análisis discriminante.

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.491	.574	.671	5	.0001	74.0%	80.6%	
TB vs ESQ ¹	.060	.239	.943	5	.109	58.9%		56.5%
CN vs ESQ ¹	.714	.646	.583	5	.0001		83.6%	75.3%
TB vs DF ¹	.309	.486	.764	5	.0001	75.3%		65.8%
TB vs NDF	.073	.261	.932	5	.147	53.4%		63.8%

¹ Se utilizaron las siguientes variables: % errores perseverativos, FAS, Stroop tiempo palabra-color, fluidez verbal por categorías (Animales), nº de movimientos erróneos del Hanoi con 3 anillos.

Atención sostenida

Continuous Performance Test (CPT)

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.307; $F = 2.546$; $p = 0.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el CPT entre los 3 grupos.
- Los pacientes bipolares presentaron un menor número de aciertos, una menor sensibilidad d , así como un mayor tiempo de reacción en el bloque 2, que los controles (tabla 71). En todos los casos, el efecto tamaño fue medio (tabla 72). Sólo el 12.3% de los pacientes bipolares estabilizados obtuvieron un rendimiento en el CPT (sensibilidad d , bloque 2) inferior al percentil 5; el 23.3% presentó un incremento en el tiempo de reacción significativo (tabla 73).
- Los esquizofrénicos presentaron un menor número de aciertos y un tiempo de reacción más prolongado que los controles tanto en bloque 1, como en el bloque 2. Asimismo, en el bloque 2, presentaron menores niveles de sensibilidad A y d y un valor más alto en el estilo de respuesta (tabla 71). El tamaño del efecto sólo fue grande para el tiempo de reacción (bloque 2) y para el número de aciertos (bloque 2). El 28% de los esquizofrénicos el tiempo de reacción en ambos bloques estuvo significativamente incrementado. El porcentaje de pacientes con niveles de sensibilidad A y d del bloque 2 significativamente alterado estuvo alrededor del 20% (tabla 73).
- Los pacientes bipolares obtuvieron más aciertos que los esquizofrénicos en el bloque 1; no se observaron diferencias en los niveles de sensibilidad (A y d) ni en el estilo de respuesta entre ambos grupos en ninguno de los bloques. Los pacientes bipolares presentaron un menor tiempo de reacción que los esquizofrénicos en el bloque 1 (tabla 71). En todos los casos, el tamaño del efecto fue pequeño (tabla 72).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos (tabla 74).

Tabla 71. Continuous Performance Test.
Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles

BLOQUE 1	Bipolares (n=73)	Esquizofrénicos (n=88)	Controles (67)	F	p	
Aciertos	30.05 ± 7.50	26.19 ± 10.47	31.28 ± 8.58	3.339	.037	CN=TB(.949)CN>ESQ(.039) TB>ESQ(.020)
Falsos positivos	9.27 ± 9.75	8.63 ± 9.58	9.94 ± 11.61	0.419	.658	
Sensibilidad A	0.896 ± 0.098	0.864 ± 0.120	0.904 ± 0.102	1.950	.145	
Sensibilidad d	2.450 ± 0.951	2.214 ± 1.194	2.547 ± 1.097	0.990	.373	
Estilo de respuesta	0.409 ± 0.429	0.489 ± 0.315	0.306 ± 0.416	1.118	.307	
Tiempo de reacción (mseg)	521 ± .77	0.563 ± 0.97	492 ± .71	13.255	.0001	CN=TB(.087)CN<ESQ(.0001) TB<ESQ(.0001)
BLOQUE 2	Bipolares (n=69)	Esquizofrénicos (n=87)	Controles (67)	F	p	
Aciertos	30.68 ± 8.73	27.31 ± 9.61	34.64 ± 6.20	7.516	.001	CN>TB(.043)CN>ESQ(.0001) TB=ESQ(.050)
Falsos positivos	10.78 ± 10.76	8.60 ± 10.13	10.52 ± 13.57	0.609	.545	
Sensibilidad A	0.896 ± 0.108	0.868 ± 0.143	0.934 ± 0.074	3.428	.034	CN=TB(.161)CN>ESQ(.010) TB=ESQ(.196)
Sensibilidad d	2.416 ± 1.091	2.331 ± 1.138	2.907 ± 0.945	3.793	.024	CN>TB(.040);CN>ESQ(.008) TB=ESQ(.513)
Estilo de respuesta	0.315 ± 0.440	0.470 ± 0.355	0.198 ± 0.494	3.433	.034	CN=TB(.317);CN<ESQ(.011) TB=ESQ(.096)
Tiempo de reacción (mseg)	540 ± .98	0.554 ± 0.94	480 ± .65	11.655	.0001	CN<TB(.001)CN<ESQ(.0001); TB=ESQ(.161)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

Tabla 72. Continuous Performance Test. Tamaño del efecto (d de Cohen)

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DF	CN vs NDF
BLOQUE-1				
Aciertos	0.162	0.532	0.744	0.339
Falsos positivos	0.062	0.123	-0.127	0.329
Sensibilidad A	-0.100	0.362	0.604	0.100
Sensibilidad d	0.095	0.297	0.536	0.091
Estilo de respuesta	-0.262	-0.482	-0.466	-0.471
Tiempo de reacción (mseg)	-0.392	-0.835	-0.847	-0.837
BLOQUE-2				
Aciertos	0.523	0.906	1.192	0.707
Falsos positivos	-0.021	0.160	-0.042	0.388
Sensibilidad A	0.325	0.542	0.732	0.372
Sensibilidad d	0.729	0.553	0.775	0.354
Estilo de respuesta	-0.258	-0.628	-0.640	-0.616
Tiempo de reacción (mseg)	-0.722	-0.916	-1.081	-0.755
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
BLOQUE-1				
Aciertos	0.424	0.646	0.221	-0.368
Falsos positivos	0.066	-0.197	0.292	0.467
Sensibilidad A	0.362	0.575	0.100	-0.493
Sensibilidad d	0.223	0.485	-0.003	-0.440
Estilo de respuesta	-0.211	-0.162	-0.206	-0.062
Tiempo de reacción (mseg)	-0.480	-0.535	-0.429	0.172
BLOQUE-2				
Aciertos	0.367	0.588	0.274	-0.340
Falsos positivos	0.209	-0.025	0.495	0.452
Sensibilidad A	0.238	0.469	-0.099	-0.492
Sensibilidad d	0.081	0.299	-0.129	-0.416
Estilo de respuesta	-0.373	-0.381	-0.365	-0.028
Tiempo de reacción (mseg)	-0.146	-0.290	-0.010	0.286

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Resultados

Tabla 73. Continuous Performance Test.
Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.

BLOQUE 1	T.bipolar n=73	Esquizofrenia n=88	Esquizofrenia deficitaria n=41	Esquizofrenia no deficitaria n=47	bipolares psicóticos	bipolares no psicóticos
Aciertos	2 (2.7%)	16 (18.2%)	10 (24.4%)	6 (12.8%)	2 (4.4%)	-
Falsos positivos	4 (5.5%)	6 (6.8%)	5 (12.2%)	1 (2.1%)	2 (4.4%)	2 (7.1%)
Sensibilidad A	2 (2.7%)	4 (4.5%)	3 (7.3%)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	1 (3.6%)
Sensibilidad d'	1 (1.4%)	4 (4.5%)	3 (7.3%)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	-
Estilo de respuesta	3 (4.1%)	1 (1.1%)	-	1 (2.1%)	1 (2.2%)	2 (7.1%)
Tiempo de reacción (mseg)	9 (12.3%)	25 (28.4%)	14 (34.1%)	11 (23.4%)	7 (15.6%)	2 (7.1%)
BLOQUE-2	T.bipolar n=69	Esquizofrenia n=87	Esquizofrenia deficitaria n=40	Esquizofrenia no deficitaria n=47	bipolares psicóticos n=43	bipolares no psicóticos n=26
Aciertos	7 (9.6%)	20 (22.9%)	11 (26.8%)	9 (19.1%)	5 (11.6%)	2 (7.7%)
Falsos positivos	4 (5.8%)	17 (19.5%)	17 (42.4%)	-	4 (9.3%)	-
Sensibilidad A	7 (9.6%)	18 (20.7%)	10 (25.0%)	8 (17.0%)	5 (11.6%)	2 (7.7%)
Sensibilidad d'	9 (12.3%)	16 (18.4%)	8 (20.0%)	8 (17.0%)	7 (16.3%)	2 (7.7%)
Estilo de respuesta	1 (1.4%)	2 (2.3%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)	1 (2.3%)	-
Tiempo de reacción (mseg)	17 (23.3%)	25 (28.7%)	16 (40.0%)	9 (19.1%)	11 (25.6%)	6 (23.1%)

Tabla 74. Continuous Performance Test
Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos

BLOQUE-1	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Aciertos	29.56 ± 7.11	30.86 ± 8.17	0.718	0.475
Falsos positivos	9.22 ± 10.73	9.36 ± 8.09	0.057	0.955
Sensibilidad A	0.8909 ± 0.0967	0.9037 ± 0.1022	0.540	0.591
Sensibilidad d	2.440 ± 0.997	2.464 ± 0.889	0.104	0.918
Estilo de respuesta	0.473 ± 0.405	0.307 ± 0.456	1.626	0.109
Tiempo de reacción (mseg)	518 ± 76	495 ± 73	1.373	0.210
BLOQUE-2	Bipolares psicóticos (n=43)	Bipolares no psicóticos (n=26)	T	p
Aciertos	30.26 ± 8.62	31.26 ± 9.06	0.447	0.657
Falsos positivos	11.44 ± 12.03	9.69 ± 8.35	0.652	0.517
Sensibilidad A	0.890 ± 0.108	0.904 ± 0.110	0.536	0.594
Sensibilidad d	2.354 ± 1.175	2.518 ± 0.946	0.604	0.548
Estilo de respuesta	0.346 ± 0.381	0.262 ± 0.527	0.711	0.481
Tiempo de reacción (mseg)	0.542 ± 0.85	0.536 ± 0.116	0.216	0.830

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.365; $F= 2.003$; $p=.001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el CPT entre los 4 grupos.
- Como puede verse en la tabla 75, los controles tuvieron un menor tiempo de reacción en el bloque 1 y en el bloque 2 y rindieron mejor que los esquizofrénicos deficitarios en distintas variables del bloque de respuestas 2, como el número de aciertos, sensibilidad A y sensibilidad d. El tamaño del efecto puede ser considerado grande, superando la d de Cohen el valor de 0.7 (tabla 72). No hubo diferencias entre controles y esquizofrénicos no deficitarios, salvo en el tiempo de reacción del bloque de respuestas 1 y 2.
- Como se recoge en la tabla 75, se observó diferencia significativa en el número de aciertos y en el tiempo de reacción del bloque de respuesta 1 entre bipolares y esquizofrénicos deficitarios. En el resto de las variables, no se observaron diferencias entre los pacientes bipolares y los esquizofrénicos deficitarios o no deficitarios.
- No se observaron diferencias entre esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios.

Variables demográficas: controles

- Ni la edad, ni los años de educación estuvieron significativamente correlacionados con las variables del CPT utilizadas.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.347; $F= 1.331$; $p=0.235$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- La edad y los años de educación no estuvieron correlacionados con las variables del CPT estudiadas (tabla 76).
- No se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en el CPT entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.231; $F=1.001$; $p=0.461$).
- No se observó correlación entre ninguna de las variables del CPT y las variables clínicas (tabla 76).
- No se observó correlación entre ninguna de las variables del CPT y la puntuación obtenida en las distintas escalas de evaluación clínica consideradas (tabla 77).

Resultados

- No se observó correlación entre ninguna de las variables del CPT y la puntuación obtenida en la Escala de Heinrichs (puntuación total y puntuación de subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan (tabla 78).

Tabla 75. Continuous Performance Test.

Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles.

BLOQUE-1	Bipolares (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
Aciertos	30.05 ± 7.50	24.22 ± 10.32	28.04 ± 10.42	31.28 ± 8.58	3.010 .031	CN=TB(1.000) CN=DF(.062) CN=NDF (1.000) TB> DF(0.034); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.641)
Falsos positivos	9.27 ± 9.75	11.46 ± 12.31	6.79 ± 6.98	9.94 ± 11.61	0.556 .645	
Sensibilidad A	0.896 ± 0.098	0.831 ± 0.136	0.892 ± 0.096	0.904 ± 0.102	2.438 .066	
Sensibilidad d	2.450 ± 0.951	1.927 ± 1.217	2.453 ± 1.135	2.547 ± 1.097	1.271 .285	
Estilo de respuesta	0.409 ± 0.429	0.467 ± 0.304	0.492 ± 0.342	0.306 ± 0.416	0.900 .442	
Tiempo de reacción msec)	521 ± .77	574 ± 0.117	554 ± .77	492 ± .71	10.004 .0001	CN<TB(.004); CN<DF(.0001) CN<NDF (.001) TB<DF(.001); TB=NDF(0.124); NDF=DF(1.000)
BLOQUE-2	Bipolares (n=69)	Esquizofrenia deficitaria (n=40)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
Aciertos	30.68 ± 8.73	25.49 ± 8.91	28.72 ± 10.08	34.64 ± 6.20	6.133 .001	CN=TB(.259); CN>DF(.0001) CN=NDF (.069) TB=DF(0.051); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.540)
Falsos positivos	10.78 ± 10.76	11.08 ± 13.14	6.43 ± 6.21	10.52 ± 13.57	0.738 .530	
Sensibilidad A	0.896 ± 0.108	0.828 ± 0.180	0.900 ± 0.094	0.934 ± 0.074	4.452 .005	CN=TB(.877); CN>DF(.002) CN=NDF (1.000) TB=DF(0.078); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.084)
Sensibilidad d	2.416 ± 1.091	2.077 ± 1.179	2.550 ± 1.081	2.907 ± 0.945	3.069 .029	CN=TB(.249); CN>DF(.022) CN=NDF (.631) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000)NDF=DF(1.000)
Estilo de respuesta	0.315 ± 0.440	0.473 ± 0.335	0.474 ± 0.377	0.198 ± 0.494	3.791 .011	CN=TB(.693); CN<DF(.0008) CN=NDF (.153) TB=DF(.262); TB=NDF(1.000); NDF=DF(1.000)
Tiempo de reacción(mseg)	540 ± 98	568 ± 95	541 ± 94	480 ± 65	8.716 .0001	CN<TB(.004); CN<DF(.0001) CN<NDF (.008) TB=DF(.223); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.539)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria.
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

Tabla 76. Continuous Performance Test.

Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

BLOQUE-1	Edad	Educac. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maniac.	Nº ep. depresiv.	Duración manía	Número ingresos	Durac. eutimia
Aciertos	-.147	.365	-.080	-.042	-.204	-.184	-.172	-.051	-.157	.131
Falsas Alarmas	.346	-.103	-.186	.137	.058	-.028	.022	.070	-.018	.128
Sensibilidad A	-.256	.315	-.133	-.095	-.185	-.150	-.157	-.061	-.153	.106
Sensibilidad d	-.282	.253	-.106	-.150	-.192	-.144	-.149	-.078	-.076	.104
Estilo de respuesta	-.250	-.149	-.062	-.168	.028	.115	.037	-.025	.157	-.123
Tiempo de reacción	-.146	.135	-.079	-.044	-.206	-.185	-.175	-.051	-.156	.133
BLOQUE-2	Edad	Educac. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maniac.	Nº ep. depresiv.	Duración manía	Número ingresos	Duración eutimia
Aciertos	.045	.333	-.034	.087	-.247	-.225	-.223	-.126	-.265	.130
Falsas alarmas	.355	-.096	.231	.099	.088	-.020	.080	.101	.057	.140
Sensibilidad A	-.103	.328	-.115	.024	-.243	-.176	-.230	-.141	-.234	.089
Sensibilidad d	-.122	.290	-.137	.022	-.262	-.198	-.237	-.188	-.227	.067
Estilo de respuesta	-.286	-.067	-.127	-.154	.097	.161	.095	-.007	.147	-.166
Tiempo de reacción	.052	.336	-.026	.085	-.251	-.225	-.228	-.125	-.259	.135

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$). Para BLOQUE-1, $n=73$; para el BLOQUE-2, $n=69$

Tabla 77. Continuous Performance Test.

Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

BLOQUE-1	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Aciertos	-.119	-.077	-.027	-.103	-.127	-.081	-.084	-.083	.094
Falsas Alarmas	-.067	-.056	-.096	.117	.052	.165	.045	.074	-.043
Sensibilidad A	-.074	-.030	.043	-.155	-.116	-.069	-.088	-.084	.074
Sensibilidad d	-.116	-.083	.014	-.188	-.155	-.090	-.106	-.154	.103
Estilo de respuesta	.140	.141	.162	-.057	-.016	-.119	.013	.030	-.030
Tiempo de reacción(mseg)	.275	.198	.146	.137	.135	.011	-.024	.156	-.028
BLOQUE-2	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Aciertos	-.165	-.109	-.063	-.137	-.172	-.046	-.094	-.174	.114
Falsas Alarmas	-.057	-.085	-.104	.127	.067	.127	.098	.071	-.015
Sensibilidad A	-.132	-.076	-.029	-.180	-.212	-.098	-.149	-.180	.097
Sensibilidad d	-.154	-.111	-.024	-.225	-.260	-.171	-.184	-.225	.128
Estilo de respuesta (mseg)	.140	.126	.134	-.082	.014	-.147	-.052	.023	-.098
Tiempo de reacción	.245	.102	.104	.123	.057	.022	-.027	.145	-.031

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$). Para BLOQUE-1, $n=73$; para el BLOQUE-2, $n=69$

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-T: Puntuación total de la PANSS; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Resultados

**Tabla 78. Continuous Performance Test.
Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares**

BLOQUE-1	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
Aciertos	.167	.038	.114	.171	.157	-.068
Falsas alarmas	.019	-.084	-.013	-.072	-.037	-.069
Sensibilidad A	.125	.065	.095	.162	.142	-.021
Sensibilidad D	.120	.102	.078	.177	.144	-.070
Estilo respuest. B	-.089	.056	-.036	.005	-.038	.099
Tiempo de reacción (msec)	-.236	-.058	-.116	-.136	-.141	.127
BLOQUE-2	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Escala de Sheehan
Aciertos	.213	.049	.138	.279	.182	-.062
Falsas alarmas	.024	-.097	-.067	-.043	-.074	-.022
Sensibilidad A	.183	.104	.156	.246	.199	-.063
Sensibilidad D	.188	.153	.193	.262	.223	-.116
Estilo respuest. B	-.128	.085	.009	-.033	-.016	.040
Tiempo de reacción (mseg)	-.171	-.068	-.047	-.092	-.102	.077

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$). Para BLOQUE-1, $n=73$; para el BLOQUE-2, $n=69$

Memoria verbal

California Verbal Learning Test (CVLT)

Bipolares, esquizofrénicos y controles

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.623; $F= 3.970$; $p=.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el CVLT entre los 3 grupos estudiados.
- Los pacientes bipolares rindieron peor que los controles en el aprendizaje (lista A-1, lista A-5 y lista A 1-5), en el recuerdo a corto y largo plazo libre y con claves y en la utilización de estrategias semánticas, tanto durante el aprendizaje, como durante el recuerdo libre; en todos los casos, $p<0.0001$. Los bipolares presentaron menor porcentaje de retención de palabras tanto a corto como a largo plazo. En la prueba de reconocimiento, no se observaron diferencias en el número de aciertos, aunque los bipolares tuvieron un número más elevado de falsas alarmas y una menor tasa de discriminabilidad. No se observaron diferencias en el número de intrusiones, perseveraciones, utilización de estrategias seriales y porcentaje de olvido (tabla 79)
- En la tabla 80 se recogen las puntuaciones d de Cohen. Se observa un amplio efecto tamaño en todas las variables que recogen aprendizaje y recuerdo libre y con claves (inmediato y diferido), así como en la utilización de estrategias semánticas.
- El porcentaje de pacientes bipolares que presentó un deterioro significativo (rendimiento por debajo del percentil 5) queda recogido en la tabla 81.
- Al igual que los bipolares, los esquizofrénicos rindieron peor que los controles en el aprendizaje, recuerdo libre y con claves a corto y largo plazo y en la utilización de estrategias semánticas (en todos los casos $p<0.0001$). También presentaron un menor porcentaje de retención a corto y a largo plazo. Además, obtuvieron un peor rendimiento en la prueba de reconocimiento (número de aciertos, falsas alarmas y discriminabilidad). No hubo diferencia en la utilización de estrategias seriales (tabla 79). El tamaño del efecto fue muy marcado (d de Cohen > 1) en las variables relacionadas con el aprendizaje, recuerdo inmediato y diferido y utilización de estrategias semánticas (tabla 80).
- El porcentaje de esquizofrénicos que obtuvo un rendimiento en el aprendizaje verbal inferior al percentil 5 queda recogido en la tabla 81.

**Tabla 79. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.**

	Bipolares (n=73)	Esquizofrénicos (n=88)	Controles (67)	F	p	
Lista A-1	5.92 ± 2.09	5.17 ± 1.88	7.34 ± 2.09	15.045	.0001	CN>TB (.002); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.086)
Lista A-5	11.84 ± 2.36	10.16 ± 2.56	13.63 ± 2.10	31.242	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB>ESQ (.0001)
Lista A (1 - 5)	47.48 ± 10.25	41.09 ± 10.54	57.37 ± 10.13	38.758	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB>ESQ (.0001)
Recuerdo libre corto plazo	9.25 ± 3.22	8.10 ± 3.10	12.16 ± 2.82	28.850	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.085)
Recuerdo libre largo plazo	9.74 ± 2.99	8.47 ± 3.30	12.64 ± 3.02	27.784	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.058)
Recuerdo con claves corto plazo	9.84 ± 3.09	8.77 ± 3.05	13.04 ± 2.71	34.670	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.113)
Recuerdo con claves largo plazo	10.40 ± 3.05	9.14 ± 3.16	13.21 ± 2.67	20.085	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.054)
% retención corto plazo	77.42 ± 20.22	78.20 ± 18.77	88.73 ± 12.45	7.158	.001	CN>TB (.002); CN>ESQ (.006); TB=ESQ (1.000)
% retención largo plazo	81.86 ± 17.59	81.94 ± 21.34	92.10 ± 15.10	5.041	.007	CN>TB (.012); CN>ESQ (.023); TB=ESQ (1.000)
% Olvido	-6.06 ± 19.71	-9.34 ± 35.49	-4.24 ± 13.80	1.220	.297	
Reconocimiento	14.04 ± 1.95	13.61 ± 2.25	14.75 ± 1.75	5.098	.007	CN=TB (.273); CN>ESQ (.005); TB=ESQ (.315)
Reconocimiento falsos positivos	2.21 ± 3.37	2.27 ± 2.94	0.81 ± 1.29	3.967	.020	CN<TB (.037); CN<ESQ (.044); TB=ESQ (1.000)
Reconocimiento: discriminabilidad	90.44 ± 9.02	89.41 ± 8.82	95.29 ± 5.14	8.084	.0001	CN>TB (.007); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (1.000)
Estrategia semántica lista A	11.26 ± 7.52	8.68 ± 8.29	19.34 ± 11.60	19.545	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.390)
Estrategia semánt. Recuerdo	6.2 ± 4.62	5.05 ± 4.85	11.66 ± 6.62	26.645	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.316)
Estrategia semántica total	18.40 ± 11.58	14.35 ± 12.77	32.66 ± 18.28	25.416	.0001	CN>TB (.0001); CN>ESQ (.0001); TB=ESQ (.282)
Estrategia serial lista A	5.40 ± 6.86	4.20 ± 2.94	5.07 ± 4.22	1.945	.145	
Estrategia serial total	7.18 ± 7.22	5.83 ± 4.18	6.75 ± 6.03	1.697	.186	
Perseveraciones	6.10 ± 5.36	5.65 ± 5.52	5.90 ± 5.23	0.470	.626	
Intrusiones	4.96 ± 4.66	9.33 ± 13.04	4.42 ± 4.74	5.779	.004	CN=TB (1.000); CN<ESQ (.011); TB<ESQ (.013)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia

Entre paréntesis se recoge el nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Tabla 80. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT)
Tamaño del efecto (d de Cohen).

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DEF	CN vs NDF
Lista A-1	0.679	1.092	1.622	0.636
Lista A-5	0.801	1.482	1.966	1.166
Lista A (1 – 5)	0.971	1.575	2.411	1.121
Recuerdo libre corto plazo	0.961	1.370	1.758	1.093
Recuerdo libre largo plazo	0.968	1.318	1.836	0.980
Recuerdo con claves corto plazo	1.101	1.480	1.956	1.164
Recuerdo con claves largo plazo	0.980	1.391	1.907	1.055
% retención corto plazo	0.676	0.667	0.734	0.592
% retención largo plazo	0.625	0.550	0.876	0.758
% Olvido	0.107	0.189	0.217	0.160
Reconocimiento	0.383	0.566	1.044	0.110
Reconocimiento falsos positivos	-0.548	-0.599	-0.901	-0.390
Reconocimiento: discriminabilid.	0.661	0.815	1.350	0.364
Estrategia semántica lista A	0.822	1.057	1.469	0.797
Estrategia semanita recuerdo	0.939	1.134	1.589	0.844
Estrategia semántica total	0.932	1.161	1.589	0.884
Estrategia serial lista A	-0.058	0.239	0.292	0.191
Estrategia serial total	-0.065	0.177	0.194	0.160
Perseveraciones	-0.038	0.046	-0.146	0.265
Intrusiones	-0.115	-0.500	-0.255	-0.255

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DEF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

Tabla 80 (continuación). Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT)
Tamaño del efecto (d de Cohen).

	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
Lista A-1	0.377	0.846	0.025	-0.869
Lista A-5	0.682	1.135	0.319	-0.859
Lista A (1 – 5)	0.615	1.324	0.143	-1.164
Recuerdo libre corto plazo	0.364	0.704	0.081	-0.651
Recuerdo libre largo plazo	0.403	0.858	0.066	-0.739
Recuerdo con claves corto plazo	0.349	0.729	0.046	-0.690
Recuerdo con claves largo plazo	0.406	0.811	0.099	-0.682
% retención corto plazo	0.039	0.067	0.144	0.214
% retención largo plazo	0.004	0.124	0.130	0.124
% Olvido	0.114	0.154	0.068	0.98
Reconocimiento	0.204	0.686	-0.305	-1.007
Reconocimiento falsos positivos	-0.019	-0.269	0.237	0.551
Reconocimiento: discriminabilid.	0.066	0.586	-0.362	-1.030
Estrategia semántica lista A	0.326	0.780	0.071	-0.529
Estrategia semántica total	0.332	0.816	0.045	-0.608
Estrategia serial lista A	0.229	0.264	0.194	-0.129
Estrategia semántica recuerdo	0.258	0.728	0.051	0.704
Estrategia serial total	0.229	0.243	0.215	-0.054
Perseveraciones	0.083	-0.112	0.303	0.373
Intrusiones	-0.446	-0.666	-0.163	0.568

Resultados

**Tabla 81. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.**

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)
Recuerdo inmediato lista 1	18 (24.7%)	35 (39.8%)	25 (61.0%)	10 (21.3%)	12 (26.7%)	6 (21.4%)
Recuerdo inmediato lista 5	13 (17.8%)	35 (39.8%)	23 (56.1%)	12 (25.5%)	10 (22.2%)	3 (10.7%)
Recuerdo inmediato (1-5)	14 (19.2%)	41 (46.6%)	29 (70.7%)	12 (25.5%)	10 (22.2%)	4 (14.3%)
Recuerdo libre corto plazo	20 (27.4%)	38 (43.2%)	21 (51.2%)	17 (36.2%)	14 (31.1%)	6 (21.4%)
Recuerdo con claves corto plazo	15 (20.5%)	28 (31.8%)	18 (43.9%)	10 (21.3%)	11 (24.4%)	4 (14.3%)
Recuerdo libre largo plazo	11 (15.1%)	24 (27.3%)	14 (34.1%)	10 (21.3%)	7 (15.6%)	4 (14.3%)
Recuerdo con claves largo plazo	17 (23.3%)	39 (44.3%)	25 (61.0%)	14 (29.8%)	12 (26.7%)	5 (17.9%)
Estrategia semántica lista A	30 (41.1%)	57 (64.8%)	31 (71.6%)	26 (55.3%)	20 (44.5%)	10 (35.5%)
Estrategia semántica total	18 (24.7%)	30 (34.1%)	19 (46.3%)	11 (23.4%)	11 (24.4%)	7 (25.0%)
Perseveraciones	2 (2.7%)	2 (2.3%)	2 (4.9%)	0 (0%)	2 (7.1%)	0 (0%)
Intrusiones	1 (1.4%)	14 (15.9%)	10 (24.4%)	4 (8.5%)	1 (2.2%)	0 (0%)
Reconocimiento	9 (12.3%)	12 (13.8%)	11 (26.8%)	1 (2.1%)	4 (8.9%)	5 (17.9%)
Falsos positivos	15 (20.5%)	17 (19.3%)	11 (26.8%)	6 (12.8%)	9 (20%)	6 (21.4%)
Discriminabilidad	6 (8.2%)	17 (19.3%)	13 (31.7%)	4 (8.5%)	4 (8.9%)	2 (7.1%)

- Los pacientes esquizofrénicos rindieron peor que los bipolares en el aprendizaje verbal. Sin embargo no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el recuerdo (inmediato y diferido), porcentaje de retención a corto y largo plazo, porcentaje de olvido, utilización de estrategias semántica o seriales, reconocimiento, discriminabilidad y perseveraciones. Los esquizofrénicos presentaron más intrusiones que los bipolares (tabla 79).
- No se observaron diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos, con la excepción del número de intrusiones (tabla 82).

Resultados

**Tabla 82. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.**

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Lista A-1	5.87 ± 2.06	6.00 ± 2.16	0.261	0.795
Lista A5	11.49 ± 2.34	12.39 ± 2.32	1.611	0.112
Lista A (1 - 5)	46.11 ± 10.30	49.68 ± 9.96	1.457	0.149
Recuerdo libre corto plazo	9.02 ± 3.05	9.61 ± 3.50	0.753	0.454
Recuerdo libre largo plazo	9.36 ± 3.01	10.36 ± 2.91	1.401	0.166
% retención corto plazo	77.54 ± 17.75	77.22 ± 24.02	0.066	0.948
% retención largo plazo	80.98 ± 18.66	83.27 ± 15.94	0.540	0.591
% Olvido	1.78 ± 14.55	2.47 ± 10.43	0.217	0.829
Recuerdo con claves corto plazo	9.49 ± 3.10	10.39 ± 3.05	1.219	0.227
Recuerdo con claves largo plazo	10.09 ± 3.07	10.89 ± 3.01	1.097	0.276
Reconocimiento	14.20 ± 1.90	13.79 ± 2.03	0.883	0.380
Reconocimiento falsos positivos	2.49 ± 3.88	1.75 ± 2.30	0.911	0.365
Reconocimiento: discriminabilidad	90.05 ± 10.29	91.06 ± 6.61	0.464	0.644
Estrategia semántica lista A	10.60 ± 6.90	12.32 ± 8.43	0.951	0.345
Estrategia semántica recuerdo	5.64 ± 4.40	7.29 ± 4.86	1.488	0.141
Estrategia semántica total	17.27 ± 11.30	20.21 ± 11.99	1.059	0.293
Estrategia serial lista A	4.82 ± 3.18	6.32 ± 10.36	0.907	0.367
Estrategia serial total	6.31 ± 3.81	8.57 ± 10.59	1.308	0.195
Perseveraciones	6.09 ± 4.93	6.11 ± 6.08	0.014	0.989
Intrusiones	6.38 ± 5.06	2.68 ± 2.75	3.553	0.001

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.951; F= 4.051; p=.0001) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el CVLT entre los 4 grupos.
- Los controles rindieron mejor que ambos grupos de esquizofrénicos en todas las variables del CVLT con excepción del porcentaje de retención a largo plazo, porcentaje de olvido, las medidas relacionadas con la utilización de estrategias seriales y número de perseveraciones. Sólo los esquizofrénicos deficitarios tuvieron más intrusiones y más falsos positivos que los controles (tabla 83).
- No se observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios en ninguna de las variables del CVLT (tabla 83). Los bipolares rindieron mejor que los deficitarios en la mayor parte de las variables del CVLT, exceptuando la utilización

de estrategias semánticas, seriales, porcentajes de retención y olvido, falsos positivos y perseveraciones.

- Los esquizofrénicos no deficitarios rindieron mejor que los deficitarios en todas las variables relacionadas con el aprendizaje verbal. No se observaron diferencias entre ambos grupos en el recuerdo libre a corto y largo plazo, con claves a corto plazo, porcentaje de retención a corto y a largo plazo, porcentaje de olvido, utilización de estrategias semánticas o verbales, falsos positivos y perseveraciones. También se observaron diferencias en el recuerdo a largo plazo con claves, en el reconocimiento, en la discriminabilidad y en el número de intrusiones
- El tamaño del efecto queda recogido en la tabla 80.
- El 70.7% de los esquizofrénicos deficitarios presentaron un deterioro significativo en su aprendizaje verbal. El 51.2% y el 34.1% tuvieron un deterioro en el recuerdo inmediato y diferido. En los esquizofrénicos no deficitarios, los porcentajes fueron 25.5%, 36.2% y 21.3%.

Variables demográficas: controles

- En los controles se observó una correlación negativa entre la edad y el número de palabras recordadas en la lista 5 ($r_s = -0.418$; $p < 0.0001$), suma de listas 1 – 5 ($r_s = -0.416$; $p < 0.0001$), recuerdo libre a corto plazo ($r_s = -0.424$; $p < 0.0001$), recuerdo libre a largo plazo ($r_s = -0.448$; $p < 0.0001$), recuerdo con claves a corto ($r_s = -0.390$; $p < 0.001$) y largo plazo ($r_s = -0.441$; $p < 0.0001$), discriminabilidad ($r_s = -0.381$; $p < 0.001$) y estrategias semánticas ($r_s = -0.393$; $p < 0.001$).
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.298; $F = 0.934$; $p = 0.535$).
- No se observó correlación estadísticamente significativa entre los años de educación y las variables del CVLT.

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- Se observó correlación entre la edad y el recuerdo con claves a corto y a largo plazo. Los años de educación sólo estuvieron correlacionados con el recuerdo con claves a corto plazo (tabla 84).
- Se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA= 0.646; $F = 2.100$; $p = 0.023$).

Resultados

**Tabla 83. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles**

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
Lista A-1	5.92 ± 2.09	4.37 ± 1.53	5.87 ± 1.90	7.34 ± 2.09	12.736 p<.0001	CN>TB(.003); CN>DF(.0001) CN>NDF (.005); TB>DF(.006); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.003)
Lista A-5	11.84 ± 2.36	9.07 ± 2.52	11.11 ± 2.22	13.63 ± 2.10	24.995 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF(.0001) TB>DF(.0001); TB=NDF(.307); NDF>DF(.011)
Lista A (1-5)	47.48 ± 10.25	35.44 ± 7.93	46.02 ± 10.11	57.37 ± 10.13	32.465 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.001)
Recuerdo libre corto plazo	9.25 ± 3.22	7.07 ± 2.97	9.00 ± 2.96	12.16 ± 2.82	20.268 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.039); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.623)
Recuerdo libre largo plazo	9.74 ± 2.99	7.24 ± 2.86	9.53 ± 3.32	12.64 ± 3.02	20.566 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.008); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.150)
% retención corto plazo	77.42 ± 20.22	76.04 ± 21.06	80.08 ± 16.51	88.73 ± 12.45	4.750 P=.003	CN>TB(.003); CN>DF(.049) CN>NDF (.046) TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); DF=NDF(1.000)
% retención largo plazo	81.86 ± 17.59	79.29 ± 23.51	84.25 ± 19.21	92.10 ± 15.10	3.385 P=0.019	CN>TB(.024); CN=DF(.091) CN=NDF (.202); TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF>DF(1.000)
% Olvido	-6.06 ± 19.71	-11.24 ± 43.42	-7.68 ± 27.15	-4.24 ± 13.80	0.892 p=0.446	
Recuerd.claves corto plazo	9.84 ± 3.09	7.71 ± 2.74	9.70 ± 3.02	13.04 ± 2.71	24.422 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001); TB>DF(.039); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.443)
Recuerd.claves largo plazo	10.40 ± 3.05	8.05 ± 2.74	10.09 ± 3.22	13.21 ± 2.67	20.280 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.011); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.293)
Reconocimient.	14.04 ± 1.95	12.51 ± 2.48	14.57 ± 1.49	14.75 ± 1.75	9.519 p<.0001	CN=TB(.455); CN>DF(.0001) CN=NDF (1.000) TB>DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.0001)
Falsos positivos	2.21 ± 3.37	3.12 ± 3.39	1.53 ± 2.27	0.81 ± 1.29	3.817 p<.011	CN=TB(.069); CN<DF(.014) CN=NDF (1.000); TB=DF(1.000); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.392)
Discriminabilid.	90.44 ± 9.02	85.03 ± 9.44	93.23 ± 6.13	95.29 ± 5.14	10.963 p<.0001	CN>TB(.009); CN>DF(.0001) CN=NDF (.937); TB>DF(.021); TB=NDF(0.986); NDF>DF(.001)
Estrategia semántica A	11.26 ± 7.52	6.46 ± 4.38	10.62 ± 10.25	19.34 ± 11.60	13.404 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001); TB=DF(.396); TB=NDF(1.000); NDF>DF(1.000)
Estrategia sem. recuerdo	6.27 ± 4.62	3.34 ± 3.32	6.53 ± 5.48	11.66 ± 6.62	18.609	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001); TB=DF(.178); TB=NDF(1.000); NDF>DF(0.817)
Estrategia semántica total	18.40 ± 11.58	10.41 ± 7.60	17.79 ± 15.23	32.66 ± 18.28	17.473 p<.0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001); TB=DF(.234); TB=NDF(1.000); NDF>DF(1.000)
Estrategia serial lista A	5.40 ± 6.86	4.00 ± 3.00	4.38 ± 2.90	5.07 ± 4.22	1.295 p=.277	
Estrategia serial total	7.18 ± 7.22	5.71 ± 4.61	5.94 ± 3.82	6.75 ± 6.03	1.126	
Perseveracion.	6.10 ± 5.36	6.78 ± 6.72	4.66 ± 4.04	5.90 ± 5.23	1.766 p<.152	
Intrusiones	4.96 ± 4.66	13.24 ± 16.96	5.91 ± 6.77	4.42 ± 4.74	8.021 p<.0001	CN=TB(1.000); CN<DF(.0001) CN=NDF (1.000); TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.004)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

- Se observó correlación estadísticamente significativa entre los años de evolución de la enfermedad y el recuerdo libre y con claves a corto y largo plazo (tabla 84). La correlación mantiene la significación estadística para las cuatro pruebas de recuerdo cuando la edad es controlada (recuerdo libre corto plazo: $p < 0.005$; recuerdo libre a largo plazo: $p < 0.005$; recuerdo con claves corto plazo: $p < 0.041$; recuerdo con claves largo plazo: 0.016). No se observó correlación con el resto de las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad (tabla 84).
- No se observó correlación significativa entre ninguna de las variables del CVLT y la puntuación obtenida en las escalas clínicas administradas (tabla 85).
- La puntuación total obtenida en la Escala de calidad de vida en Heinrichs y en la subescala “intrapsíquica” estuvo correlacionada con el recuerdo libre a largo plazo, recuerdo con claves a corto y largo plazo y con la utilización estrategias semánticas (tabla 86).

Correlación entre la memoria verbal y la función ejecutiva

- En la tabla 87 quedan reflejadas las correlaciones entre variables del CVLT y medidas de la función ejecutiva. Hay que destacar que sólo la utilización de estrategias seriales y el número de intrusiones no están correlacionadas con ninguna medida de la función ejecutiva.

Correlación entre la utilización de estrategias durante el aprendizaje y el rendimiento en memoria verbal

- La utilización de estrategias semánticas durante el aprendizaje estuvo relacionado con las distintas variables del CVLT, tanto en los controles, como en los bipolares y en los esquizofrénicos. Sólo el número de intrusiones no estuvo correlacionado con las medidas de memoria verbal utilizadas, excepto en los esquizofrénicos (tabla 88).
- La utilización de estrategias seriales no estuvo relacionada con ninguna medida de la memoria verbal (tabla 88).

Análisis discriminante canónico

- Tras probar distintas combinaciones de variables del CVLT, el análisis discriminante canónico fue realizado utilizando cuatro variables: 1º. aprendizaje (suma de aciertos lista A1-A5); 2º. Recuerdo libre a corto plazo. 3º. Recuerdo con claves a corto plazo. 4º. Reconocimiento: número de falsos positivos. Con esta combinación se alcanzó la mayor capacidad discriminante
- En la tabla 89 se recoge los resultados del análisis. Hay que destacar que no se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para diferencias bipolares de esquizofrénicos no deficitarios.
- Para el resto de los análisis (bipolares-contrroles, bipolares-esquizofrénicos, bipolares-esquizofrénicos deficitarios, controles-esquizofrénicos) se han podido establecer funciones discriminantes significativas.
- En la tabla 89, también se recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las medidas de memoria verbal seleccionadas.

**Tabla 84. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Correlaciones (Spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares**

	Edad	Educac. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maniac.	Nº ep. depresiv.	Duración mania	Número ingresos	Duración eutimia
Lista A-1	-.317	.188	-.078	-.286	-.185	-.019	-.198	-.110	.037	.157
Lista A-5	-.270	.362	-.286	-.004	-.252	-.148	-.251	-.197	-.222	.044
Lista A (1-5)	-.325	.336	-.221	-.133	-.094	-.010	-.110	-.200	-.162	.098
Recuerdo libre corto plazo	-.361	.302	-.435	.030	-.049	-.046	-.023	-.188	-.270	-.196
Recuerdo libre largo plazo	-.270	.318	-.373	.062	-.139	-.069	-.114	-.211	-.210	-.083
Recuerd. claves corto plazo	-.409	.389	-.414	-.011	-.195	-.143	-.160	-.301	-.305	-.071
Recuerd. claves largo plazo	-.371	.316	-.390	.010	-.098	-.045	-.075	-.223	-.254	-.107
Reconocim. Aciertos	-.037	.104	.077	-.084	-.045	.112	-.127	.100	-.149	.054
Reconocim. Falsos positivos	.263	-.419	.387	-.101	.250	.182	.236	.228	.155	-.018
Reconocim. Discriminabil.	-.248	.356	-.227	-.035	-.122	-.038	-.153	-.101	-.209	.063
Estrategia semántica A	-.295	.256	-.288	-.031	.036	.076	.015	-.158	-.116	-.012
Estrategia semánt. Total	-.331	.256	-.347	-.008	.041	.101	.021	-.140	-.146	-.062
Estrategia serial lista A	-.032	.117	.012	-.037	-.203	-.123	-.235	.049	-.215	.077
Estrategia serial total	.006	.145	-.008	.025	-.295	-.191	-.313	-.017	-.182	.130
Perseveracion.	-.151	.292	-.119	-.093	-.097	.048	-.169	.037	-.006	-.060
Intrusiones	-.026	-.108	.212	-.279	.224	.123	.222	.190	.199	-.075

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Resultados

Tabla 85. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT)
Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares

	Hamilton	MADRS	MADRS (item1+2)	YMRS	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Lista A-1	.081	.029	.099	-.085	-.231	-.122	-.018	.148
Lista A-5	-.098	-.095	-.164	-.091	-.164	-.195	-.156	.264
Lista A (1-5)	-.064	-.055	.018	-.152	-.215	-.274	-.128	-.261
Recuerdo libre corto plazo	-.145	-.169	.018	-.094	-.165	-.282	-.211	.323
Recuerdo libre largo plazo	-.178	-.184	-.045	-.044	-.174	-.321	-.230	-.398
Recuerd. claves corto plazo	-.233	-.202	.003	-.076	-.181	-.366	-.213	.378
Recuerd. claves largo plazo	-.138	-.133	.059	-.023	-.154	-.367	-.155	.341
Reconocim. Aciertos	-.154	-.090	.073	.023	.062	-.104	.010	.188
Reconocim. Falsos positivos	.252	.248	.082	.245	.253	.260	.260	-.307
Reconocim. Discriminabil.	-.196	-.220	.051	-.148	-.191	-.269	-.180	.369
Estrategia semántica A	-.064	-.101	.046	-.144	-.214	-.311	-.114	.300
Estrategia semánt. Total	-.099	-.121	.048	-.121	-.228	-.336	-.125	.329
Estrategia serial lista A	.017	.023	.013	.111	.157	.221	.055	-.097
Estrategia serial total	-.078	-.055	-.055	.064	.117	.169	-.023	.004
Perseveracion.	-.301	-.209	-.013	.104	-.131	-.121	-.103	.236
Intrusiones	.195	.200	.046	.145	.086	.114	.167	-.166

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

Resultados

**Tabla 86. Test de aprendizaje auditivo-verbal California (CVLT).
Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares**

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
Palabras Lista A Ensayo-1	.064	.262	.108	.169	.180	.047
Palabras Lista A Ensayo 5	.198	.223	.324	.168	.283	-.063
Palabras Lista A Ensayos (1 - 5)	.252	.313	.362	.284	.352	-.034
Recuerdo libre corto plazo	.229	.257	.320	.188	.296	-.102
Recuerdo libre largo plazo	.306	.352	.381	.263	.390	-.203
Recuerdo claves corto plazo	.346	.366	.467	.264	.438	-.204
Recuerdo claves largo plazo	.323	.340	.424	.260	.408	-.179
Reconocimiento	.182	.046	.090	.010	.144	-.123
Reconocimiento: falsos positivos	-.302	-.311	-.315	-.252	-.335	.121
Reconocimiento: discriminabilidad	.299	.274	.269	.204	.326	-.152
Estrategia semántica A	.303	.335	.419	.233	.376	-.079
Estrategia semántica total	.304	.357	.418	.221	.384	-.113
Estrategia serial lista A	-.072	-.190	-.089	-.076	-.184	.100
Estrategia serial total	-.088	-.099	-.039	-.039	-.100	.043
Perseveraciones	.085	.276	.210	.146	.235	-.040
Intrusiones	-.318	-.269	-.282	-.234	-.297	.109

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Resultados

Tabla 87. Coeficientes de correlación entre variables del CVLT y distintas medidas de la función ejecutiva en bipolares, esquizofrénicos y controles (1)

	FAS			FLUIDEZ POR CATEGORÍAS			TEST DE STROOP			TMT-B		
	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN
Lista A5	.338	.400	.337	.378	.456	.268	-.550	-.563	-.448	-.410	-.343	-.392
Lista A1 – A-5	.357	.430	.487	.379	.480	.453	-.539	-.612	-.536	-.420	-.466	-.513
R. LIBRE CORTO PLAZO	.315	.292	.442	.372	.384	.408	-.510	-.529	-.485	-.468	-.321	-.477
R. LIBRE LARGO PLAZO	.308	.390	.398	.371	.460	.396	-.565	-.525	-.437	-.443	-.418	-.398
R. CLAVES CORTO PLAZO	.397	.373	.368	.451	.431	.368	-.643	-.550	-.409	-.592	-.359	-.418
R. CLAVES LARGO PLAZO	.387	.278	.329	.449	.351	.323	-.607	-.475	-.395	-.563	-.270	-.401
RECONOCIM.	.057	.319	.294	.123	.450	.361	-.181	-.396	-.388	-.241	-.281	-.383
RECONOCIM FALSAS ALAR.	-.405	-.193	-.352	-.375	-.365	-.285	.440	.333	.350	.317	.208	.263
RECONOCIM. DISCRIMINAB.	.319	.310	.431	.378	.505	.419	-.445	-.442	-.454	-.414	-.412	-.408
ESTRATEGIA SEMANTICA	.388	.317	.352	.471	.369	.373	-.428	-.472	-.503	-.430	-.545	-.510
ESTRATEGIA SERIAL	.017	.080	.060	.092	-.076	-.001	.032	-.217	-.076	-.016	-.057	.104
INTRUSIONES	.126	-.136	.007	-.031	-.280	.004	.211	.290	.015	.093	.250	.171
WCST (categorías completadas)			WCST (errores perseverativos)			TORRES DE HANOI			DIGITOS INVERSOS			
	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN
Lista A5	.080	.382	.137	-.217	-.333	-.132	.035	-.263	-.147	.083	.309	.328
Lista A1 – A-5	.179	.463	.175	-.371	-.426	-.142	.071	-.306	-.154	.119	.396	.363
R. LIBRE CORTO PLAZO	.217	.324	.164	-.310	-.345	-.162	-.159	-.362	-.119	.028	.281	.343
R. LIBRE LARGO PLAZO	.112	.379	.154	-.245	-.424	-.178	-.133	-.330	-.105	.028	.325	.275
R. CLAVES CORTO PLAZO	.260	.403	.246	-.440	-.439	-.318	-.100	-.349	-.119	.097	.318	.309
R. CLAVES LARGO PLAZO	.180	.353	.206	-.368	-.405	-.219	-.111	-.371	-.166	.056	.233	.278
RECONOCIM.	.033	.309	.198	-.093	-.361	-.206	-.007	-.235	-.087	.037	.224	.142
RECONOCIM FALSAS ALAR.	-.154	-.206	-.186	.221	.063	.173	.021	.188	.260	-.260	-.155	-.294
RECONOCIM. DISCRIMINAB.	.143	.339	.209	-.250	-.241	-.243	-.035	-.268	-.232	.224	.217	.235
ESTRATEGIA SEMANTICA	.229	.269	.161	-.401	-.373	-.096	.065	-.337	-.243	.048	.336	.293
ESTRATEGIA SERIAL	.012	.204	-.115	.132	.012	.033	-.175	-.085	.253	.143	.078	.055
INTRUSIONES	.039	-.234	.055	.140	.220	-.019	.113	.052	.116	.006	-.200	-.061

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0045$)

Resultados

Tabla 88. Correlaciones (Spearman) entre la utilización de estrategias semánticas y seriales y el rendimiento en el CVLT, en bipolares, esquizofrénicos y controles

	Estrategias semánticas			Estrategias seriales		
	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN
Lista A5	.569	.628	.735	.228	.156	.002
Lista A1 - A-5	.696	.685	.864	.204	.162	.061
R. LIBRE CORTO PLAZO	.561	.651	.785	.065	.203	.024
R. LIBRE LARGO PLAZO	.602	.690	.636	.106	.094	.124
R. CLAVES CORTO PLAZO	.637	.672	.645	.110	.091	.088
R. CLAVES LARGO PLAZO	.669	.707	.617	.083	.144	.088
RECONOCIM.	.204	.415	.517	.113	.109	-.095
RECONOCIM FALSAS ALAR.	-.455	-.495	-.449	-.038	.201	-.119
RECONOCIM. DISCRIMINAB.	.528	.552	.596	.111	-.134	-.010
INTRUSIONES	-.202	-.396	-.197	-.101	-.072	-.232

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.005$)

Tabla 89. CVLT: análisis discriminante canónico.

	Autovalor r	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	0.321	0.493	0.756	4	.0001	65.9%	77.6%	
TB vs ESQ ¹	0.124	0.333	0.889	4	.001	65.9%		67.1%
CN vs ESQ ¹	0.676	0.635	0.597	4	.0001		77.6%	76.1%
TB vs DF ¹	0.426	0.546	0.701	4	.0001	71.2%		85.4%
TB vs NDF	0.034	0.183	0.967	4	0.415	60.3%		61.7%

¹ Se utilizaron las siguientes variables: aprendizaje (lista A1-A5), recuerdo libre y con claves a corto plazo, reconocimiento-falsos positivos

Test de la figura compleja de Rey-Osterreith

Bipolares, esquizofrénicos y controles.

- El MANOVA (Traza de Hotelling=0.575; $F=7.582$; $p<.0001$) permitió concluir la existencia de diferencias en el ROCFT entre los 3 grupos estudiados.
- En la copia, no se observaron diferencias entre controles y pacientes bipolares, ni tampoco se encontraron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos. Los esquizofrénicos obtuvieron menor puntuación que los controles (tabla 90). En la tabla 91 y 92 se recogen el tamaño del efecto y el porcentaje de pacientes que rindieron por debajo del percentil 5.
- Como se recoge en la tabla 90, los bipolares obtuvieron peor rendimiento que los controles tanto en el recuerdo inmediato, como en el diferido (puntuación total y porcentual); el tamaño del efecto fue grande, superior a 0.9 (tabla 91). Como puede verse en la tabla 92, alrededor de un tercio de los pacientes bipolares presentan un rendimiento por debajo del percentil 5 en las medidas de recuerdo inmediato y diferido. Los esquizofrénicos rindieron peor que los bipolares en el recuerdo inmediato (puntuación total y porcentaje) y en el diferido (sólo en la puntuación total). El tamaño del efecto fue pequeño (tablas 90 y 91).
- Los esquizofrénicos también obtuvieron peor rendimiento que los controles en el recuerdo inmediato y en el recuerdo diferido (tabla 90); en todos los casos, el valor de la d de Cohen fue superior a 1.2 (tabla 91). El porcentaje de esquizofrénicos con un rendimiento inferior al percentil 5 osciló entre el 35.2% y el 43.2%, según la variable considerada (tabla 92).

Tabla 90. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT). Comparación entre bipolares, esquizofrénicos y controles.

	Bipolares	Esquizofrénicos	Controles	F	p	
Puntuación copia	31.74 ± 5.99	30.34 ± 7.01	34.15 ± 2.84	8.131	.0001	CN=TB(.079); CN<ESQ(.0001) TB=ESQ(.154)
Recuerdo inmediato	13.80 ± 7.42	11.24 ± 6.72	20.58 ± 6.43	36.850	.0001	CN>TB(.0001); CN>ESQ(.0001); TB>ESQ(.002)
% recuerdo inmediato	41.60 ± 20.36	36.28 ± 19.31	59.94 ± 17.08	28.879	.0001	CN>TB(.0001); CN>ESQ(.0001); TB>ESQ(.020)
Recuerdo diferido	13.38 ± 7.39	11.48 ± 6.60	20.37 ± 6.42	36.012	.0001	CN>TB(.0001); CN>ESQ(.0001); TB>ESQ(.012)
% recuerdo diferido	40.60 ± 20.45	37.24 ± 18.70	59.13 ± 17.24	26.357	.0001	CN>TB(.0001); CN>ESQ(.0001); TB=ESQ(.095)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia.
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Resultados

**Tabla 91. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT).
Tamaño del efecto (d de Cohen).**

	CN vs TB	CN vs ESQ	CN vs DEF	CN vs NDF
Puntuación copia	0.514	0.712	1.027	0.419
Puntuación recuerdo inmediato	1.011	1.421	2.166	0.966
% recuerdo inmediato	0.976	1.298	1.861	0.933
Puntuación recuerdo diferido	1.010	1.354	2.062	0.957
% recuerdo diferido	0.979	1.205	1.837	0.833
	TB vs ESQ	TB vs DF	TB vs NDF	DF vs NDF
Puntuación copia	0.215	0.521	-0.063	-0.611
Puntuación recuerdo inmediato	0.339	0.878	-0.081	1.016
% recuerdo inmediato	0.268	0.705	-0.078	-0.821
Puntuación recuerdo diferido	0.254	0.768	-0.091	-0.919
% recuerdo diferido	0.151	0.610	-0.160	-0.814

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia. DF: esquizofrenia deficitaria. NDF: esquizofrenia no deficitaria

**Tabla 92. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT).
Porcentaje de pacientes con rendimiento inferior al percentil 5.**

	T. Bipolar (n=73)	Esquizofrenia (n=88)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Bipolares Psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)
Puntuación copia	12 (16.4%)	21 (23.9%)	15 (36.6%)	6 (12.8%)	9 (20.0%)	3 (10.7%)
Puntuación recuerdo inmediato	23 (31.5%)	36 (40.9%)	23 (56.1%)	13 (27.7%)	13 (28.9%)	10 (35.7%)
% recuerdo inmediato	19 (26.0%)	31 (35.2%)	20 (48.8%)	11 (23.4%)	10 (22.2%)	9 (32.1%)
Puntuación recuerdo diferido	24 (32.9%)	33 (37.5%)	22 (53.7%)	11 (23.4%)	12 (26.7%)	12 (42.9%)
% recuerdo diferido	26 (35.6%)	38 (43.2%)	23 (56.1%)	15 (31.9%)	15 (33.3%)	11 (39.3%)

- No se observaron diferencias entre bipolares con antecedentes y sin antecedentes de síntomas psicóticos (tabla 93).

**Tabla 93. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith(ROCFT).
Comparación entre bipolares psicóticos y no psicóticos.**

	Bipolares psicóticos (n=45)	Bipolares no psicóticos (n=28)	T	p
Puntuación copia	31.33 ± 6.81	32.39 ± 4.39	0.735	0.465
Puntuación recuerdo inmediato	13.44 ± 6.72	14.38 ± 8.51	0.497	0.621
% recuerdo inmediato	40.98 ± 18.91	42.60 ± 22.81	0.328	0.744
Puntuación recuerdo diferido	12.71 ± 6.24	14.44 ± 8.97	0.892	0.378
% recuerdo diferido	39.36 ± 17.75	42.60 ± 24.39	0.609	0.545

Controles, bipolares, esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios.

- El MANOVA (Traza de Hotelling = 0.670; F= 5.852; p=.0001) permitió concluir la existencia de diferencias en el rendimiento obtenido en el test de la figura compleja de Rey-Osterreith entre los 4 grupos.
- En la copia, los controles presentaron un rendimiento superior a los esquizofrénicos deficitarios. No se observaron diferencias en la puntuación obtenida entre controles y esquizofrénicos no deficitarios (tabla 94).
- Los pacientes bipolares presentaron un mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios en todas las variables consideradas; el tamaño del efecto fue moderado-grande. No hubo diferencias entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios (tablas 91 y 94).
- Se observaron diferencias significativas entre controles y esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios, tanto en el recuerdo inmediato, como en el diferido (tabla 94). En ambos casos el tamaño del efecto fue grande (tabla 91). Se observaron diferencias entre pacientes esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios; el tamaño del efecto fue grande. Más del 50% de los esquizofrénicos deficitarios presentaron un rendimiento por debajo del percentil 5 (excepto para el % recuerdo inmediato, donde el porcentaje fue del 48.8%). El porcentaje de los no deficitarios osciló entre el 23.4% y el 31.9% (tabla 92).

**Tabla 94. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT).
Comparación entre trastorno bipolar, esquizofrenia deficitaria, no deficitaria y controles**

	T.Bipolar (n=73)	Esquizofrenia deficitaria (n=41)	Esquizofrenia no deficitaria (n=47)	Controles (n=67)	F p	
Puntuación copia	31.74 ± 5.99	28.12 ± 7.80	32.28 ± 5.64	34.15 ± 2.84	7.530 .0001	CN=TB(.143); CN>DF(.0001) CN=NDF (.147) TB>DF(.017); TB=NDF(1.000); NDF=DF(.092)
Recuerdo inmediato	13.80 ± 7.42	8.16 ± 5.24	13.93 ± 6.75	20.58 ± 6.43	29.051 .0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.0001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.009)
% recuerdo inmediato	41.60 ± 20.36	28.44 ± 16.78	43.13 ± 18.92	59.94 ± 17.08	23.032 .0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.016)
Recuerdo diferido	13.38 ± 7.39	8.55 ± 4.95	14.03 ± 6.83	20.37 ± 6.42	26.692 .0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.001); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.041)
% recuerdo diferido	40.60 ± 20.45	29.74 ± 14.65	43.79 ± 19.52	59.13 ± 17.24	19.720 .0001	CN>TB(.0001); CN>DF(.0001) CN>NDF (.0001) TB>DF(.013); TB=NDF(1.000); NDF>DF(.048)

CN: grupo control. TB: trastorno bipolar. ESQ: esquizofrenia
Entre paréntesis nivel de significación de los test comparativos *post hoc*

Variables demográficas: controles

- En los controles se observó una correlación entre los años de educación y la puntuación obtenida en la copia ($r_s = -0.421$; $p < 0.0001$). No se observaron otras correlaciones significativas.
- No se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA = 0.154; $F = 1.037$; $p = 0.420$).

Variables demográficas y clínicas: bipolares

- La edad y los años de educación estuvieron correlacionados con la puntuación de la copia y con las variables relacionadas con el recuerdo inmediato y diferido (tabla 95).
- Se observaron diferencias entre hombres y mujeres (MANOVA = 0.132; $F = 0.989$; $p = 0.454$).
- Los años de evolución de la enfermedad estuvieron correlacionados negativamente con el recuerdo inmediato y diferido (tabla 95). Sin embargo, la significación no se mantiene cuando se realizan correlaciones parciales controlando la edad (recuerdo inmediato, $p = 0.087$; % recuerdo inmediato: $p = 0.155$; recuerdo diferido: $p = 0.103$; % recuerdo diferido: $p = 0.173$).
- No se observaron correlaciones significativas entre ninguna de las variables del test de Rey y la puntuación obtenida en las escalas clínicas administradas (tabla 96).
- No se observaron correlaciones significativas entre ninguna de las variables del test de Rey y la puntuación obtenida en la Escala de calidad de vida de Heinrichs (puntuación total y subescalas) y en la escala de discapacidad de Sheehan (tabla 97).

Tabla 95. Test de la figura compleja de Rey - Osterreith
Correlaciones (spearman) con variables demográficas y clínicas en bipolares

	Edad	Educa. (años)	Años de evoluc.	Edad de inicio	Nº ep. totales	Nº ep. maniac.	Nº ep. depresiv.	Duración mania	Número ingresos	Duración eutimia
Puntuación copia	-.471	.545	-.301	-.151	-.053	-.071	-.027	-.073	-.113	-.043
Punt. recuerdo inmediato	-.462	.502	-.471	-.008	-.281	-.268	-.253	-.233	-.120	-.212
% recuerdo inmediato	-.401	.411	-.423	-.003	-.301	-.247	-.298	-.202	-.078	-.219
Punt. recuerdo diferido	-.497	.545	-.492	-.040	-.225	-.264	-.200	-.253	-.220	-.166
% recuerdo diferido	-.449	.483	-.450	-.043	-.236	-.247	-.227	-.232	-.195	-.172

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Resultados

**Tabla 96. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT).
Correlaciones (Spearman) con las escalas de evaluación clínica en bipolares**

	Hamilton	MADRS	MADRS (ítem1+2)	YMRS	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	ICG	EEAG
Puntuación copia	.072	.111	.171	-.147	.012	-.041	.071	.016	.053
Punt. Recuerdo inmediato	.048	-.013	.060	-.018	-.130	-.197	-.043	-.006	.129
% recuerdo inmediato	.057	-.001	.045	.069	-.109	-.207	-.034	.022	.104
Punt. Recuerdo diferido	-.035	-.082	.039	.000	-.230	-.162	-.131	-.075	.238
% recuerdo diferido	-.036	-.110	.004	.077	-.248	-.175	-.149	-.075	.259

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg; YMRS: Escala de manía de Young; PANSS-P: Escala PANSS de psicopatología positiva; PANSS-N: Escala PANSS de psicopatología negativa; ICG-severidad: Impresión clínica global-Severidad; EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

**Tabla 97. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT).
Correlaciones (Spearman) con escalas de calidad de vida y discapacidad en bipolares**

	Calidad de Vida (Ítem 1-8) Interpersonal	Calidad de Vida (Ítem 9-12) Instrumental	Calidad de Vida (13-17,20-21) Intrapsíquica	Calidad de Vida (Ítem 18 y 19) Actividades	Calidad de Vida Total	Sheehan
Puntuación total copia	.069	.057	.148	.203	.120	.146
Puntuación rec. inmediato	.011	.083	.178	.159	.114	.109
% recuerdo inmediato	.008	.104	.154	.117	.111	.122
Puntuación rec. diferido	.110	.178	.288	.187	.230	.058
% recuerdo diferido	.100	.193	.283	.155	.229	.038

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$)

Correlación entre la memoria visual y la función ejecutiva.

- En la tabla 98 quedan reflejadas las correlaciones entre variables del ROCFT y distintas medidas de la función ejecutiva. Tanto en los bipolares como en el grupo de esquizofrénicos se obtuvieron correlaciones significativas, especialmente para test de fluidez verbal y atención ejecutiva. En los controles, ninguna de las medidas de recuerdo estuvieron relacionadas con variables ejecutivas.

Análisis discriminante canónico

- Para realizar el análisis discriminante canónico se utilizaron las puntuaciones de recuerdo inmediato y diferido. Los resultados quedan recogidos en la tabla 99. Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contróles, bipolares-

Resultados

esquizofrénicos, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y controles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para diferenciar bipolares de esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 99 también recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados según las medidas de memoria visual seleccionadas.

Tabla 98. Coeficientes de correlación entre variables de Test de la figura compleja de Rey y distintas medidas de la función ejecutiva en bipolares, esquizofrénicos y controles

	FAS			FLUIDEZ POR CATEGORÍAS			TEST DE STROOP			TMT-B		
	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN
Puntuación total copia	.503	.526	.114	.485	.535	.270	-.446	-.562	-.065	-.375	.375	-.092
Puntuación rec. inmediato	.353	.343	-.023	.387	.430	.104	-.336	-.437	-.162	-.309	-.370	-.143
% recuerdo inmediato	.300	.226	-.030	.327	.279	.068	-.280	-.315	-.158	-.254	-.213	-.137
Puntuación rec. diferido	.404	.375	-.005	.450	.467	.120	-.389	-.465	-.218	-.409	-.368	-.169
% recuerdo diferido	.376	.225	-.025	.415	.275	.079	-.360	-.303	-.205	-.382	-.215	-.159

	WCST (categorías completadas)			WCST (errores perseverativos)			TORRES DE HANOI			DIGITOS INVERSOS		
	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN	TB	ESQ	CN
Puntuación total copia	.322	.352	.390	-.324	-.501	-.301	.091	-.287	-.184	.456	.339	.142
Puntuación rec. inmediato	.223	.448	.224	-.252	-.455	-.282	-.136	-.338	-.129	.451	.219	.157
% recuerdo inmediato	.209	.380	.138	-.254	-.334	-.217	-.158	-.306	-.124	.378	.144	.121
Puntuación rec. diferido	.256	.356	.222	-.306	-.360	-.268	-.114	-.402	-.080	.479	.261	.205
% recuerdo diferido	.268	.286	.129	-.328	-.249	-.187	-.128	-.337	-.051	.426	.185	.193

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.01$)

Tabla 99. Test de la figura compleja de Rey – Osterreith (ROCFT). Análisis discriminante canónico.

	Autovalor	Correlación canónica	Lambda Wilks	grados libertad	P	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	0.259	0.453	0.794	2	.0001	70.1%	67.1%	-
TB vs ESQ ¹	0.041	0.199	0.960	2	0.041	57.5%		61.4%
CN vs ESQ ¹	0.504	0.579	0.665	2	.0001		79.1%	79.5%
TB vs DF ¹	0.168	0.379	0.856	2	.0001	60.3%		73.2%
TB vs NDF	0.011	0.106	0.989	2	0.516	52.1%		53.2%

¹ Se utilizaron las siguientes variables: puntuación recuerdo inmediato y puntuación recuerdo diferido

Memoria general (verbal y visual): análisis discriminante canónico.

- Se realizaron análisis discriminantes utilizando distintas combinaciones de variables de los de memoria visual y verbal. Al final fueron seleccionadas las siguientes variables: 1) memoria verbal: recuerdo a corto plazo libre y con claves, aprendizaje (lista A1-A5), reconocimiento (falsos positivos); 2) memoria visual: porcentaje de retención en recuerdo inmediato y recuerdo diferido (tabla 100). Se obtuvo una función discriminante significativa para bipolares-contróles, bipolares-esquizofrénicos, bipolares-esquizofrénicos deficitarios y controles-esquizofrénicos. No se ha podido obtener ninguna función discriminante con significación estadística para bipolares-esquizofrénicos no deficitarios. La tabla 100, también recoge el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, según las variables seleccionadas.

Tabla 100. Memoria general (verbal y visual): análisis discriminante canónico.

	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda Wilks	grados libertad	p	% de TB bien clasificados	% CN bien clasificados	% ESQ bien clasificados
TB vs CN ¹	.427	.547	.701	6	.0001	71.2%	76.1%	-
TB vs ESQ ¹	.137	.347	.879	6	.003	67.1%	-	63.2%
CN vs ESQ ¹	.813	.670	.551	6	.0001	-	82.1%	80.5%
TB vs DF ¹	.495	.575	.669	6	.0001	75.3%	-	77.5%
TB vs NDF	.049	.217	.953	6	.475	63.0%	-	57.4%

¹ Se utilizaron las siguientes variables: memoria verbal: recuerdo a corto plazo libre y con claves, aprendizaje (lista A1-A5), reconocimiento (falsos positivos); memoria visual: porcentaje de retención en recuerdo inmediato y recuerdo diferido

Tratamientos farmacológicos

- En la tabla 3 se recoge el tratamiento farmacológico que recibían los pacientes incluidos en el estudio.

Tratamiento farmacológico y función ejecutiva

- Como puede verse en la tabla 101, no se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en los test ejecutivos entre pacientes bipolares con y sin tratamiento antipsicótico, con y sin tratamiento antidepresivo o con y sin tratamiento con

benzodiazepinas. Tampoco se observaron diferencias en función del número de estabilizadores que recibía el paciente.

- Los pacientes que se encontraban en tratamiento con carbonato de litio presentaron un peor rendimiento en los test ejecutivos que los que no recibían litio (tabla 101).
- Mediante análisis univariado, en el que se vuelve a controlar la psicopatología afectiva residual, el nivel intelectual premórbido y distintas variables demográficas, se confirmó que existen diferencias significativas entre bipolares con y sin litio en el porcentaje de errores perseverativos ($F=4.269$; $p<0.043$) y la interferencia medida mediante el test de Stroop ($F=5.934$; $p<0.018$). No se observaron diferencias en otras medidas ejecutivas, como la fluidez verbal, el span de dígitos, Torre de Hanoi, TMT o algunas variables del WCST (número de categorías completadas, nivel conceptual de respuesta).

Tabla 101. Efecto de los psicofármacos sobre la función ejecutiva en bipolares.

	Traza de Hotelling	F	p
Antipsicóticos	0.444	1.278	0.252
Litio	0.796	2.288	0.015
Número de estabilizadores	0.146	0.678	0.937
Antidepresivos	0.095	0.280	0.996
Benzodiazepinas	0.245	0.705	0.772

Tratamiento farmacológico, atención sostenida y tiempo de reacción.

- Como puede verse en la tabla 102, no se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en la atención sostenida entre pacientes bipolares con y sin tratamiento antipsicótico, con y sin tratamiento con litio, con y sin tratamiento antidepresivo o con y sin tratamiento con benzodiazepinas. Tampoco se observaron diferencias en el rendimiento en función del número de estabilizadores que recibía el paciente.

Tabla 102. Efecto de los psicofármacos sobre la atención sostenida.

	Traza de Hotelling	F	p
Antipsicóticos	0.184	1.274	0.276
Litio	0.175	1.202	0.315
Número de estabilizadores	0.388	0.835	0.688
Antidepresivos	0.043	0.297	0.964
Benzodiazepinas	0.135	0.931	.498

- Con relación al tiempo de reacción, tampoco se observaron diferencias entre los pacientes bipolares eutímicos en función del tipo de psicofármacos que recibían, con la excepción de las benzodiazepinas (tabla 103).
- Los bipolares que se encontraban recibiendo benzodiazepinas presentaron tiempos de reacción más prolongados que los que no las recibían (tabla 102).

Tabla 103. Efecto de los psicofármacos sobre el tiempo de reacción.

	Traza de Hotelling	F	p
Antipsicóticos	0.039	1.192	0.309
Litio	0.042	1.281	0.285
Número de estabilizadores	0.047	0.453	0.841
Antidepresivos	0.041	0.694	0.598
Benzodiazepinas	0.166	5.056	0.009

Tratamiento farmacológico y memoria verbal y visual.

- Como puede verse en las tabla 104 y 105, no se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en los test de memoria verbal y no verbal entre pacientes bipolares con y sin tratamiento antipsicótico, con y sin tratamiento con litio, con y sin tratamiento antidepresivo o con y sin tratamiento con benzodiazepinas. Tampoco se observaron diferencias en función del número de estabilizadores que recibía el paciente.

Tabla 104. Efecto de los psicofármacos sobre la memoria verbal.

	Traza de Hotelling	F	p
Antipsicóticos	0.291	1.658	0.114
Litio	0.090	0.511	0.876
Número de estabilizadores	0.464	0.829	0.721
Antidepresivos	0.458	1.260	0.222
Benzodiazepinas	0.195	1.111	0.370

Tabla 105. Efecto de los psicofármacos sobre la memoria visual.

	Traza de Hotelling	F	p
Antipsicóticos	0.015	0.315	0.875
Litio	0.025	0.554	0.654
Número de estabilizadores	0.097	0.651	0.752
Antidepresivos	0.057	1.219	0.310
Benzodiazepinas	0.010	0.211	0.888

Niveles de litio y duración del tratamiento con litio

Como queda reflejado en las tablas 106, 107 y 108, no se ha observado correlación entre los niveles y la duración del tratamiento con sales de litio y distintas variables cognitivas.

Tabla 106. Correlaciones (Spearman) de niveles y duración del tratamiento con litio con variables de atención sostenida.

	Niveles de litio	Meses en tratamiento con litio
Run 1		
Tiempo de reacción	0.103	-0.151
Sensibilidad d	0.145	0.054
Sensibilidad a	0.172	0.110
Run 2		
Tiempo de reacción	0.149	-0.134
Sensibilidad d	0.168	-0.104
Sensibilidad a	0.263	-0.160

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$, tras corrección de Bonferroni)

Resultados

Tabla 107. Correlaciones (Spearman) de niveles y duración del tratamiento con litio con variables de función ejecutiva.

	Niveles de litio	Meses en tratamiento con litio
Wisconsin		
Número de categorías	-0.041	-0.130
% de errores perseverativos	0.123	0.285
% nivel conceptual de respuesta	-0.124	-0.232
Fluidez verbal		
FAS	0.248	-0.107
Categorías	0.224	-0.042
Atención ejecutiva		
Span dígitos inversos	0.174	-0.157
Stroop- interferencia	0.152	0.206
TMT-B	0.189	0.252
Torre de Hanoi		
Número de movimientos	-0.300	0.158
Número de errores	0.014	0.109

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$, tras corrección de Bonferroni)

Tabla 108. Correlaciones (Spearman) de niveles y duración del tratamiento con litio con memoria verbal y no verbal

	Niveles de litio	Meses en tratamiento con litio
Memoria verbal		
Aprendizaje (listas A1-A5)	-0.098	-0.022
Recuerdo libre corto plazo	-0.128	-0.100
Recuerdo libre largo plazo	0.013	0.041
Recuerdo con claves corto plazo	-0.113	-0.069
Recuerdo con claves largo plazo	-0.056	-0.062
Estrategia semánticas	0.091	0.091
Reconocimiento	-0.025	-0.154
Intrusiones	0.127	0.252
Memoria visual		
Recuerdo inmediato	-0.052	0.272

En negrita figuran los coeficientes de correlación estadísticamente significativos ($p < 0.0007$, tras corrección de Bonferroni)

DISCUSIÓN

Función ejecutiva.

Nuestros datos indican que los pacientes bipolares, durante los períodos de eutimia, presentan una disfunción ejecutiva con relación a un grupo control. Esta alteración afecta a aspectos de la función ejecutiva como flexibilidad cognitiva, capacidad de abstracción y formación de conceptos, fluidez verbal, atención selectiva, planificación y resolución de problemas y memoria de trabajo verbal. No obstante, el deterioro no está presente en el mismo grado en todos los pacientes bipolares; alrededor del 20% tiene un déficit que puede ser considerado como clínicamente significativo (rendimiento por debajo del percentil 5), si bien oscila, según la variable considerada, entre el 42.5% (WCST: número de categorías completadas) y el 11.0% (dígitos inversos). El déficit encontrado no puede ser explicado por factores psicopatológicos. Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron unos rigurosos criterios de eutimia; la posible repercusión de la sintomatología afectiva subclínica fue controlada, siguiendo estrictas recomendaciones metodológicas (Ferrier et al, 1999). Asimismo, aunque los grupos de bipolares y controles no fueron homogéneos, se controlaron las distintas variables de confusión, como la edad, los años de educación, el sexo o el nivel intelectual premórbido. El funcionamiento ejecutivo fue similar en pacientes bipolares con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.

En la mayor parte de los test ejecutivos administrados (torre de Hanoi, span de dígitos directos e inversos, FAS, test de Stroop, así como en la mayor parte de las variables del WCST), no se observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos. Los esquizofrénicos deficitarios obtuvieron peor rendimiento que los bipolares en todas las pruebas, con un tamaño del efecto grande. Sin embargo, no se observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios en ninguno de los test ejecutivos.

El perfil de afectación de la función ejecutiva es similar en esquizofrénicos y bipolares; las diferencias existentes son cuantitativas y circunscritas a los esquizofrénicos deficitarios. Con relación a los esquizofrénicos no deficitarios no se han encontrado

diferencias cuantitativas ni cualitativas. El análisis discriminante confirma estos resultados. Se ha obtenido una función discriminante estadísticamente significativa que permite diferenciar bipolares-contrroles, esquizofrénicos-contrroles, bipolares-esquizofrénicos y bipolares-esquizofrénicos deficitarios. No se ha podido encontrar ninguna función discriminante que permita diferenciar entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios. La variable con mayor capacidad discriminante para diferenciar bipolares de contrroles y esquizofrénicos fue el porcentaje de errores perseverativos. Cuando se consideró la función ejecutiva en su conjunto, se obtuvo una función discriminante que clasifica de forma correcta, con relación a los contrroles, al 74.0% de los pacientes bipolares; con relación a los esquizofrénicos, el porcentaje de bipolares correctamente clasificado se reduce al 58.9%.

El deterioro observado en la función ejecutiva no estuvo relacionado con ninguna variable clínica, ni con la puntuación obtenida en las escalas de calidad de vida. Es decir, nuestros resultados no sustentan que los años de evolución de la enfermedad, ni el número de episodios depresivos o maníacos tengan alguna repercusión sobre la función ejecutiva, como ha sido propuesto (Cavanagh et al, 2002; Clark et al, 2002; Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b; van Gorp et al, 1998), ni que la función ejecutiva esté relacionada con medidas de calidad de vida o de discapacidad, como también ha sido descrito (Fuji et al, 2004).

A continuación se discuten los resultados obtenidos en cada uno de los test de función ejecutiva utilizados.

Wisconsin Card Sorting Test

Los pacientes bipolares eutímicos completaron menos categorías, cometieron más errores perseverativos y presentaron un menor nivel conceptual de respuesta que los contrroles; el tamaño del efecto fue grande (en general, valores de la *d* de Cohen superiores a 1). Las diferencias significativas se mantuvieron cuando fue controlada la psicopatología afectiva residual y las variables sociodemográficas. No se observaron

diferencias significativas en el rendimiento en esta tarea entre bipolares con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.

El 42% de los bipolares completaron menos de 3 categorías, lo que supone un rendimiento por debajo del percentil 5. Asimismo, el 19.2% estuvo por debajo del percentil 5 en el porcentaje de errores perseverativos y en el nivel conceptual de respuesta.

Aunque no se observan diferencias significativas en el número de categorías completadas entre bipolares y esquizofrénicos, los pacientes afectivos realizaron menos errores perseverativos y mostraron un mejor nivel conceptual de respuesta que los esquizofrénicos. Sin embargo, cuando los esquizofrénicos son clasificados en deficitarios y no deficitarios, sólo se observan diferencias entre los bipolares y los esquizofrénicos deficitarios, con un tamaño del efecto grande. El rendimiento obtenido en el WCST no está relacionado con variables clínicas, con la puntuación en escalas de evaluación psicopatológica, ni con la puntuación en escalas de calidad de vida o discapacidad. Por tanto, los pacientes bipolares presentan un deterioro en la flexibilidad cognitiva (relacionado con los errores perseverativos) y en la capacidad de abstracción y formación de conceptos (más ligado al nivel conceptual de respuesta). El deterioro es similar al observado en los pacientes esquizofrénicos no deficitarios y notablemente menos marcado que el que presentan los esquizofrénicos deficitarios.

El análisis discriminante permitió obtener una función estadísticamente significativa que diferencia a los pacientes bipolares de controles, de los pacientes esquizofrénicos considerados como grupo total y de los esquizofrénicos deficitarios. No se pudo obtener ninguna función que diferencie bipolares de esquizofrénicos no deficitarios.

Otros autores han encontrado un menor número de categorías completadas y un mayor número de errores perseverativos en pacientes bipolares eutímicos con relación al grupo control (Ali et al, 2000; Altshuler et al, 2004; Balanza-Martínez et al, 2005, Martínez-Arán et al, 2002, 2004a, 2004b; Morice, 1990; Zubietta et al, 2001). En otros trabajos, la

alteración en el WCST está circunscrita a un subgrupo de bipolares. En el trabajo de Coffman et al (1990) sólo se incluyeron bipolares con historia de síntomas psicóticos y describieron un incremento de errores perseverativos. Albus et al (1996), en una muestra integrada exclusivamente por primeros episodios bipolares estabilizados, sólo encontraron alteración en bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos. Sin embargo, otros factores podrían explicar las diferencias encontradas entre pacientes psicóticos y no psicóticos. Así en el trabajo de Albus et al (1996), la puntuación obtenida en la escala de Hamilton fue de 5.7 para los bipolares psicóticos y de 2.6 para los no psicóticos, dato que por sí mismo puede justificar las diferencias encontradas entre ambos grupos de bipolares, teniendo en cuenta la repercusión que la clínica depresiva subclínica puede tener sobre el rendimiento ejecutivo.

Por otra parte, van Gorp et al (1998) sólo observaron un deterioro en WCST en un subgrupo de pacientes bipolares eutímicos, caracterizado por tener antecedentes de dependencia al alcohol. Aunque su definición de eutimia es muy precisa, los autores utilizaron una muestra muy reducida, no suministraron los datos obtenidos en las escalas de evaluación empleadas, ni en su análisis estadístico controlaron los posibles síntomas subclínicos. En muy pocos estudios no se ha podido encontrar deteriorado el rendimiento en el WCST en bipolares eutímicos con relación a los controles (Gard et al 1999; Rossi et al 2000). De nuevo las discrepancias pueden ser explicadas por cuestiones metodológicas (tamaño muestral en el estudio de Gard et al 1999; ausencia de una adecuada definición de eutimia y control adecuado de la clínica afectiva, tanto en los pacientes, como en el grupo control, en el trabajo de Rossi et al 2000). Tam et al (2004), utilizando una versión computarizada del WCST, tampoco observaron diferencias entre bipolares y controles (si bien los primeros presentaron un rendimiento similar al observado en pacientes esquizofrénicos positivos). El reducido tamaño muestral y la utilización de un Sorting Test computarizado, pueden justificar las discrepancias.

Sólo hemos encontrado 12 estudios que hayan sido realizados con una metodología adecuada, que comparen el rendimiento obtenido en el WCST en esquizofrénicos

estabilizados y bipolares eutímicos. En tres estudios (Altshuler et al 2004; Martínez-Arán et al 2002b, Rossi et al 2000) los bipolares completaron más categorías que los esquizofrénicos, no observándose diferencias en los errores perseverativos. Gard et al (1999) concluyeron que los bipolares tuvieron un rendimiento similar a los controles y superior a los esquizofrénicos. Tam et al (1998) consideran que el rendimiento de los bipolares ocupa una posición intermedia entre los esquizofrénicos y controles, mientras que Morice (1990) y Balanzá-Martínez et al (2005) concluyeron que no existen diferencias entre estos dos grupos, ni en el número de categorías completadas, ni en el número de errores perseverativos. Albus et al (1996), en primeros episodios, encontraron que los bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos tuvieron un rendimiento en esta prueba similar a los esquizofrénicos, mientras que los bipolares sin síntomas psicóticos se comportaron de forma similar a los controles; las limitaciones de este trabajo ya han sido señaladas. Solamente Tam et al 2004, han comparado el rendimiento obtenido en el WCST en bipolares eutímicos y esquizofrénicos clasificados según predominara la sintomatología positiva o negativa. Aunque el sistema utilizado para clasificar su muestra de pacientes esquizofrénicos no es idéntico al nuestro, sí tiene un evidente parecido. Los resultados obtenidos son similares a los nuestros: los pacientes bipolares rindieron mejor que los esquizofrénicos negativos; no observaron diferencias entre esquizofrénicos positivos y bipolares. Estas discrepancias entre los diferentes estudios son esperables por: 1) la heterogeneidad de los pacientes esquizofrénicos, de forma que el mayor o menor predominio de pacientes con síntomas deficitarios marcados, condiciona que el rendimiento de los bipolares sea superior o similar al de los pacientes esquizofrénicos; 2) la propia heterogeneidad en el rendimiento del WCST en pacientes bipolares eutímicos. Este hecho tiene mayor relevancia en estudios que incluyen muestras de pacientes muy reducidas.

Respecto al nivel conceptual de respuesta, no hemos encontrado datos en la literatura relativos a resultados de esta variable en estudios previos, ya que sólo presentan datos sobre el número de categorías completadas y respuestas o errores perseverativos, por lo que no es posible comparar nuestros resultados con estudios previos.

En nuestro grupo de bipolares, tras realizar la corrección de Bonferroni, se observó relación entre las variables del WCST que miden flexibilidad cognitiva y los años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, la significación no se mantiene cuando la edad es controlada. Estudios previos han relacionado variables perseverativas con la duración de la enfermedad (Martínez-Arán et al 2004a). Otros autores (van Gorp et al 1998; Zubietta et al 2001) también observaron relación con otras variables evolutivas (número de episodios depresivos o maníacos, duración de los episodios maníacos y número de ingresos). Sin embargo, sus resultados han de ser tomados con cautela ya que: 1) utilizan muestras con un tamaño reducido; 2) realizan numerosos coeficientes de correlación, sin tener la precaución de aplicar alguna corrección para reducir el error tipo I; 3) en ninguno de estos trabajos señalados se controlan variables, como la edad o los años de educación, lo que puede modificar los niveles de significación. Por tanto, podemos concluir que no se ha podido establecer relación entre las variables evolutivas y las variables del WCST. Las discrepancias pueden ser explicadas por diferencias en el enfoque del análisis estadístico y por la inclusión de muestras insuficientes o demasiado heterogéneas.

Al igual que en estudios previos (Martínez-Arán, 2004b) en nuestro estudio no encontramos correlación entre el rendimiento en el WCST y las manifestaciones psicopatológicas subclínicas.

El WCST es utilizado desde hace más de 50 años para evaluar el funcionamiento frontal y la función ejecutiva. No mide una función unitaria, sino que implica distintos procesos cognitivos, como memoria de trabajo, capacidad de abstracción, formación de conceptos, planificación y resolución de problemas y habilidad para modificar estrategias cognitivas en respuesta a cambios.

Pacientes con lesiones en la corteza prefrontal presentan una reducción en el número de categorías completadas y un aumento en el número de errores perseverativos (Milner, 1963; Stuss et al 2000). Se han observado las mismas alteraciones en pacientes con afectación de los ganglios de la base (Bowen et al, 1975; Gotham et al, 1988). Estudios

recientes (Monchi et al, 2001) han puesto de manifiesto que durante la realización del WCST se activan distintas estructuras cerebrales, que dependen del momento de ejecución del test. La corteza prefrontal medial dorsolateral incrementa su actividad tanto cuando el sujeto recibe un feedback positivo como negativo; esta activación se produce cuando el paciente relaciona la información recibida con la información disponible en la memoria de trabajo. Por el contrario, un bucle en el que están involucrados la corteza prefrontal medial ventrolateral, tálamo dorsomedial y núcleo caudado, se activa cuando se recibe un feedback negativo que implicaría la necesidad de adoptar un nuevo criterio para seguir realizando correctamente la prueba; es decir, las perseveraciones estarían relacionadas con una activación deficitaria de este circuito. Recientemente, Derrfuss et al (2005), han destacado la implicación de la corteza frontolateral en las tareas relacionadas con la flexibilidad cognitiva, sugiriendo que el control cognitivo no estaría circunscrito al área dorsolateral de la corteza prefrontal.

Estudios realizados en pacientes con esquizofrenia han relacionado el pobre rendimiento en el WCST con una hipoactivación del córtex prefrontal dorsolateral (Weinberger et al 1986), fundamentalmente derecho (Wolkin et al, 1992; Volz et al, 1997). Más recientemente Riehemann et al (2001), han relacionado el pobre rendimiento en el WCST con hipoactivaciones cerebrales mucho más amplias que afectarían a córtex prefrontal derecho, temporal izquierdo y cerebelo izquierdo.

Benabarre et al (2005), mediante SPECT realizado en pacientes bipolares, han relacionado el deterioro de la flexibilidad cognitiva con una reducción bilateral del flujo en cerebelo y región posterior del lóbulo frontal derecho, mientras que la perfusión temporal (anterior y media) se encuentra bilateralmente aumentada. Además el deterioro en el WCST fue relacionado con un aumento de la actividad de la corteza cingular.

Por tanto, los datos disponibles sugieren que el pobre rendimiento en el WCST estaría relacionado tanto en bipolares como en esquizofrénicos con una disfunción del córtex prefrontal y de la corteza cingular anterior, si bien podrían estar implicadas otras zonas del cerebro. Estudios estructurales que han puesto de manifiesto la existencia de

alteraciones volumétricas frontales en los pacientes con trastorno bipolar refuerzan la implicación de este área en el trastorno bipolar (Strakowski et al 2005a; Adler et al 2005).

En resumen, nuestros datos confirman la existencia de una disfunción ejecutiva en pacientes bipolares eutímicos que afectaría a la flexibilidad cognitiva y a la capacidad de abstracción y formación de conceptos. El grado de alteración tendría características similares a la presentada por los esquizofrénicos no deficitarios, aunque sería significativamente menos marcada que la presentada por esquizofrénicos deficitarios. No se ha podido establecer que la disfunción ejecutiva esté relacionada con la evolución del trastorno bipolar, ni que tenga una repercusión funcional evidente. Los estudios con técnicas de neuroimagen sugieren que las alteraciones señaladas podrían estar relacionadas con una disfunción prefrontal, principalmente derecha y del cortex cingular anterior, dado el control que ejerce esta área sobre la actividad cognitiva y sobre la atención (Milham y Banich, 2005).

Test de atención-función ejecutiva: test de Stroop, Trail Making Test y span de dígitos

En el *test de Stroop*, los pacientes bipolares obtuvieron un peor rendimiento que los controles en las tres variables utilizadas que miden interferencia; el tamaño del efecto fue grande. El deterioro no depende de la presencia de sintomatología afectiva subclínica y se mantiene después de controlar las variables demográficas; tampoco estuvo relacionado con la existencia de historia de síntomas psicóticos. Aproximadamente la tercera parte (entre el 31.5% y el 35.6%) de los pacientes bipolares eutímicos presentaron un rendimiento significativamente deficitario. Tras realizar la corrección de Bonferroni, la interferencia estuvo relacionada con los años de evolución de la enfermedad; sin embargo, la significación de los coeficientes de correlación no se mantiene cuando la edad es controlada. El rendimiento en el test de Stroop no estuvo relacionado ni con la calidad de vida ni con el grado de discapacidad.

No se observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos. Sin embargo, los pacientes con un trastorno bipolar tuvieron mejor rendimiento que los esquizofrénicos deficitarios y un rendimiento similar al observado en los esquizofrénicos no deficitarios.

Numerosos estudios han descrito alteraciones en el test de Stroop (interferencia) en pacientes bipolares eutímicos (Cavanagh et al 2002; Martínez-Arán et al 2004a; Thompson et al 2005; Zalla et al 2004; Zubieta et al 2001), aunque otros autores no han podido confirmar estos resultados (Altshuler et al 2004; Krabbendam et al 2000; Martínez-Arán 2002 y 2004b; Paradiso et al 1997; van Gorp et al 1998). El estudio de Thompson et al (2005) proporciona el tamaño del efecto (0.51), claramente inferior al encontrado en nuestro estudio (0.97). El 26.2% de los bipolares incluidos en su muestra rindieron por debajo del percentil 5, porcentaje algo inferior al encontrado por nosotros (35.6%).

En algunos casos, las discrepancias pueden ser explicadas por el tamaño muestral (Krabbendam et al 2000); en otras ocasiones depende de la variable empleada para medir la interferencia. Algunos autores (Martínez-Arán et al, 2002 y 2004b) utilizan el índice de interferencia recomendado en el manual de test de Stroop (Golden et al, 1978). Esta variable, no guarda correlación con las medidas utilizadas habitualmente para medir la interferencia y su análisis revela unos niveles muy elevados de dispersión, de forma que las desviaciones estándar son muy superiores a la media. Cuando en nuestra muestra hemos medido la interferencia mediante este índice, no hemos podido constatar la existencia de diferencias entre ninguno de los grupos o subgrupos considerados. Además, los manuales de neuropsicología (Burgess, 2003; Lezak et al, 2004 pp. 366) recomiendan utilizar otras medidas de interferencia (tiempo utilizado en leer la lista de interferencia, número de ítems leídos en un determinado tiempo, número errores cometidos o diferencias entre medidas de la lista de interferencia y las listas previas).

Coincidiendo con otros autores (Martínez-Arán, 2004a; Thompson, 2005), no hemos encontrado relación entre el rendimiento en este test y variables clínicas y escalas psicopatológicas, de calidad de vida y discapacidad.

Al igual que en nuestro estudio, existen trabajos previos en los que no encuentran diferencia en el rendimiento en el Stroop entre bipolares y esquizofrénicos (Altshuler et al 2004; Krabbendam et al 2000; Zalla et al 2004), si bien no existen trabajos que comparen el rendimiento en bipolares eutímicos con distintos subtipos de esquizofrénicos.

La realización del test de Stroop (fase de interferencia) ha sido relacionada con la activación de la corteza cingular anterior, sin que se observe una activación del cortex prefrontal. Sin embargo, previamente ya se había producido un incremento de la actividad prefrontal durante la denominación de palabras y, de una manera más marcada, durante la denominación de colores. Por tanto, la ejecución del test de Stroop se relaciona con: a) una activación prefrontal relacionada con el mantenimiento de la atención; b) una activación del cortex cingular anterior, relacionada con la detección y monitorización de las representaciones conflictivas (MacDonald et al 2000). Sin embargo, estudios recientes han cuestionado que el cortex cingular sea imprescindible para la realización de esta prueba (Fellows y Farah, 2005). También recientemente, la activación del área inferofrontal ha sido implicada en la realización de este test (interferencia), considerándose que desempeña un importante papel en el control cognitivo (Derrfuss et al 2005).

Gruber et al (2004), mediante RMN funcional, han descrito en pacientes bipolares durante la realización del test de Stroop, una hipoactivación de la subdivisión más anterior del cortex cingular anterior, junto a un aumento de la activación del cortex prefrontal dorsolateral.

Asimismo, Strakowski et al (2005b), en pacientes bipolares eutímicos, observaron un deterioro en el test de Stroop que se asocia a un patrón anómalo de activación cerebral

durante la realización de esta tarea. Éste se caracteriza por un déficit de activación en distintas zonas frontales, mostrando una hiperactivación de la corteza occipital.

En el *TMT* se obtuvieron resultados parecidos a los comentados al referirnos al test de Stroop. Los bipolares obtuvieron peor rendimiento que los controles, observándose que el tamaño del efecto fue grande. La tercera parte de nuestros bipolares eutímicos (32.9%) obtuvieron un pobre rendimiento, lo que contrasta con el bajo porcentaje (11.3%) encontrado por Thompson et al (2005). No se encontraron diferencias entre bipolares psicóticos y no psicóticos. Después de realizar la corrección de Bonferroni, en los pacientes bipolares se observó una relación entre el rendimiento obtenido en el *TMT-B* y determinadas variables clínicas, como los años de evolución de la enfermedad y el número de episodios depresivos. Sin embargo, la significación no se mantuvo cuando la edad fue controlada. No se observó relación con la situación psicopatológica, ni con la calidad de vida, ni con el grado de discapacidad.

Aunque los bipolares obtuvieron un mejor rendimiento que el grupo de esquizofrénicos considerado globalmente, no se observaron diferencias entre los pacientes afectivos y los esquizofrénicos no deficitarios. Sin embargo, los bipolares rindieron notablemente mejor que los esquizofrénicos deficitarios, con un tamaño del efecto moderado-grande (*d* de Cohen superior a 0.7).

Algunos autores (Coffman et al 1990, El-Badri et al 2001, Ferrier et al 1999, Hawkins et al 1997, Martínez-Arán et al 2004b) también observaron un deterioro en el rendimiento en *TMT* en bipolares eutímicos, aunque otros autores encuentran datos discrepantes con los nuestros (Altshuler et al 2004, Gard et al 1999, Martínez-Arán et al 2002 y 2004b, Paradiso et al 1997, Schretlen et al 2005, Tham et al 1997, Thompson et al 2005, van Gorp et al 1998, Zalla et al 2004). Varios de estos trabajos fueron rigurosamente realizados desde el punto de vista metodológico y se estudiaron muestras con un tamaño adecuado. Destaca que en distintos trabajos llevados a cabo por el mismo grupo de investigadores se llega a resultados contradictorios: en dos estudios del grupo de Newcastle – Ferrier et al. 1999 y El-Badri et al. 2001- se hallaron diferencias,

y en otro –Thompson et al. 2005- no); en dos estudios de Martínez-Arán et al –2002a y 2004a- no hallaron diferencias y en otro –Martínez-Arán et al 2004b- sí).

Si comparamos los tiempos empleados para realizar el TMT-A y el TMT-B con los datos recogidos en otros estudios, observamos que tanto nuestros controles como nuestros bipolares realizaron los dos subtest con una marcada lentitud. Este enlentecimiento no ha podido ser observado en el test de Stroop, donde los tiempos medidos a controles y bipolares son equiparables a los obtenidos en otros grupos. Estas diferencias podrían ser esperables; otros autores ya han señalado la gran variabilidad en los resultados obtenidos con el TMT. Lezak et al (2004, pp 373) señala que los datos normativos varían de forma muy intensa, según las características de los grupos. No obstante, si comparamos los datos obtenidos por nuestros controles con datos normativos establecidos (Mitrushina et al, 1999), comprobamos que 17 de nuestros controles rindieron por encima del percentil 75, 13 por debajo del percentil 25 y el resto entre el percentil 25 y el 75. Es decir, aunque en principio nuestros controles fueron notablemente más lentos que los de otros grupos, se comportaron de acuerdo con lo esperado según datos normativos. Si comparamos los resultados de nuestros bipolares con estos datos, 21 (30.9%) obtendrían un rendimiento por debajo del percentil 5, porcentaje que se encuentra muy próximo al 32.9%, obtenido en función de nuestro grupo control.

De cualquier manera, teniendo en cuenta las características del test (el rendimiento está muy relacionado con la edad, los años de educación y factores culturales) y la gran variabilidad observada, tanto en grupos normativos, como en pacientes psiquiátricos, sus resultados deben ser valorados con precaución. Por tanto es muy posible que se trate de un test poco idóneo para evaluar el funcionamiento ejecutivo (Lezak et al, 2004; pp. 372).

Span de dígitos. Los bipolares rindieron peor que los controles tanto en los dígitos directos como en los dígitos inversos; el tamaño del efecto fue moderado. El rendimiento no estuvo correlacionado ni con la clínica, ni con la situación

psicopatológica, ni con las escalas de calidad de vida y discapacidad. No se observaron diferencias significativas en bipolares con y sin síntomas psicóticos.

No hubo diferencias en el rendimiento entre bipolares y esquizofrénicos; tampoco se encontraron diferencias al clasificar los esquizofrénicos en deficitarios y no deficitarios.

Mediante el span de dígitos directos e inversos se evalúan, en principio, tareas cognitivas diferentes. Mientras que los *dígitos directos* son considerados como una medida de eficiencia de la atención, los *dígitos inversos* son considerados como un test de memoria de trabajo verbal (Lezak et al, 2004). Sin embargo, en estudios realizados mediante PET, tanto durante la realización de los dígitos directos, como de los dígitos inversos, se ha comprobado que se activa el cortex prefrontal dorsolateral derecho, el lóbulo parietal inferior de forma bilateral, así como la corteza cingular anterior (Gerton et al, 2004). Es decir, durante la realización de ambos test, se activan las mismas zonas cerebrales, si bien el grado de activación no es el mismo, al tratarse de tareas con distinto grado de dificultad. Por todo lo anterior, ambos test son incluidos conjuntamente en este apartado.

La mayoría de los estudios han encontrado que los pacientes bipolares eutímicos presentan un pobre rendimiento en los dígitos inversos (El-Badri et al, 2001, Ferrier et al, 1999, Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b, Morice, 1990, Thompson et al, 2005). Los trabajos que no encontraron diferencias son muy escasos (Hawkins et al, 1997, Martínez-Arán et al, 2002a). También se ha encontrado deteriorado el rendimiento obtenido en dígitos directos (Morice, 1990).

Sólo un porcentaje reducido de bipolares, el 11.0%, obtuvo un rendimiento por debajo del percentil 5 en los dígitos inversos, lo que sugiere que el porcentaje de pacientes con un deterioro de la memoria de trabajo verbal es muy reducida. El porcentaje encontrado por nosotros es muy inferior al 25.8% hallado por Thompson et al (2005).

Son muy pocos los trabajos que comparan el rendimiento de esquizofrénicos y bipolares utilizando el span de dígitos (directos e inversos). Hawkins et al (1997) y Martínez-Arán et al (2002b), al igual que nosotros, no observaron diferencias entre ambos grupos. El-Badri et al (2001) observaron peor rendimiento en los esquizofrénicos que en los bipolares, midiendo ambos test conjuntamente.

Así pues, la mayor parte de los grupos observan deterioro en alguno de los test que nosotros consideramos como dentro del grupo atención-ejecutiva en los pacientes bipolares (Cavanagh et al 2002, Coffman et al 1990, Dupont et al 1995, El-Badri et al 2001, Ferrier et al 1999, Martínez-Arán et al 2002a, 2004a y 2004b, Thompson et al 2005, Zubietta et al 2001) o en un subgrupo (van Gorp et al 1998), siendo muy pocos los estudios en los que no se observaron diferencias (Altshuler et al 2004).

El análisis discriminante permitió obtener una función que diferencia bipolares de controles y de esquizofrénicos deficitarios. No se pudo obtener ninguna función con significación estadística que diferencie bipolares de esquizofrénicos no deficitarios o bipolares de esquizofrénicos totales. La función discriminante que nos permitió obtener un coeficiente canónico más elevado incluyó las siguientes variables de los diferentes test de función ejecutiva: tiempo PC en el test de Stroop, tiempo del TMT parte B y dígitos inversos. Mediante esta función fueron clasificados correctamente el 83.6% de los controles y el 60.3% de los bipolares eutímicos.

Fluidez verbal.

En nuestro estudio los pacientes bipolares rindieron peor que los controles en las pruebas de fluidez verbal (FAS y fluidez verbal por categorías), observándose un amplio efecto tamaño (d de Cohen > 0.8). El porcentaje de bipolares con un rendimiento claramente deteriorado fue del 16.4% para el FAS y del 24.7% para la fluidez por categorías. La puntuación obtenida por los bipolares en los test de fluidez verbal no estuvo relacionada con variables clínicas, ni con la psicopatología, ni con la puntuación obtenida en las escalas de calidad de vida. No hubo diferencias significativas entre bipolares con y sin síntomas psicóticos.

Los bipolares tuvieron un rendimiento significativamente superior a los esquizofrénicos en la fluidez por categorías, aunque no se observaron diferencias significativas entre bipolares y esquizofrénicos en el FAS. Después de clasificar a los esquizofrénicos en deficitarios y no deficitarios, los bipolares obtuvieron un rendimiento mejor que los esquizofrénicos deficitarios en los dos test de fluidez verbal, con un tamaño del efecto moderado. No se observaron diferencias significativas en ambos test de fluidez verbal entre bipolares y esquizofrénicos no deficitarios.

Respecto a los bipolares, nuestros datos coinciden con los encontrados por otros autores (Albus et al 1996; Coffman et al 1990, Ferrier et al 1999, Martínez Aran et 2002 y 2004a, Thompson et al 2005, Zubieta et al 2001). En todos los casos, se trata de estudios rigurosamente diseñados, con estrictas definiciones de eutimia y con un adecuado control de la sintomatología residual. De nuevo es el estudio de Thompson et al (2005), que solo utiliza el FAS, el único que aporta el efecto tamaño (d de Cohen: 0.35) y el porcentaje de pacientes con un claro deterioro en este test (11.5%). Aunque se observan evidentes diferencias en el tamaño del efecto, el porcentaje de pacientes con rendimiento deficitario es similar al porcentaje de nuestro estudio.

Al contrario de lo observado por nosotros, en el estudio de Albus et al (1996) se encontraron diferencias entre bipolares con y sin síntomas psicóticos. El posible origen de las discrepancias ya ha sido comentado anteriormente. En otros trabajos no pudieron observarse diferencias entre bipolares eutímicos y controles (Cavanagh et al, 2002, El-Badri et al, 2001, Garp et al, 1999, Hawkins et al, 1997, Krabbendam et al, 2000., Martínez-Arán et al. 2004b, Schretlen et al, 2005, van Gorp et al. 1998, Zalla et al 2004). En la mayoría de los casos, la falta de significación podría justificarse por la utilización de muestras con un tamaño reducido. Solamente en dos estudios, Martínez-Arán et al, 2004b y Zalla et al, 2004, fueron incluidos más de 30 bipolares eutímicos. Por otra parte, como ya ha quedado recogido, Martínez-Arán et al, habían encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en dos estudios previos (Martínez-Arán 2002a y 2004a).

En la mayoría de los estudios, el rendimiento de los pacientes bipolares eutímicos es similar al presentado por los esquizofrénicos (Altshuler, 2004; El-Badri et al, 2001; Krabbendam et al. 2000, Hawkins et al., 1997, Martínez-Arán et al. 2002b, Morice, 1990). En sólo dos estudios los bipolares obtuvieron mejor rendimiento que los esquizofrénicos (Garp et., 1999, Zalla et al., 2004).

Los estudios de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto que durante las pruebas de fluidez verbal se produce una activación del área dorsolateral del cortex prefrontal izquierdo, así como una reducción bilateral de la actividad del gyrus temporal superior (Frith et al, 1991), aunque algunos estudios han descrito también una reducción de la actividad del planum temporal izquierdo y del gyrus temporal medio derecho (Warburton et al, 1996). En trabajos realizados con pacientes psicóticos, el deterioro en el rendimiento de las pruebas de fluidez verbal ha sido relacionado con una falta de inactivación de las áreas temporales implicadas (Frith et al, 1995), lo que sugiere una “desconexión fronto-temporal”. Este hallazgo no ha podido ser confirmado en pacientes esquizofrénicos estabilizados (Dye et al, 1999); es decir, la supuesta desconexión fronto-temporal estaría relacionada con la presencia de actividad psicótica. Sin embargo, al igual que sucede en los pacientes bipolares, en los pacientes esquizofrénicos estabilizados persiste un déficit en el rendimiento en tareas de fluidez verbal; en este caso, se ha sugerido la existencia de una desconexión frontocingular (Spence et al, 2000).

Hasta el momento se han realizado sólo tres estudios de neuroimagen funcional en pacientes bipolares durante la realización de una prueba de fluidez verbal utilizando una reducida muestra de pacientes bipolares (Benabarre et al, 2005; Curtis et al, 2001; Dye et al, 1999). Curtis et al (2001), mediante MRI funcional, no observaron indicios de hipofrontalidad, sugiriendo que el modelo de activación frontal durante tareas de fluidez verbal es distinto en bipolares que en esquizofrénicos. Dye et al (1999), no observaron alteraciones en la desactivación del gyrus temporal superior tanto en bipolares como en esquizofrénicos estabilizados. Sin embargo, los pacientes bipolares presentaron una

activación más extensa del cortex prefrontal y una ausencia de desactivación del cortex cingular posterior. Este mismo grupo (Spence et al, 2000), ha relacionado el déficit de la fluidez verbal con una desconexión entre el cortex prefrontal dorsolateral y el cortex cingular anterior. Esto permite proponer que la desconexión prefronto cingular podría estar presente en el trastorno bipolar. No obstante, no puede descartarse que la existencia de esta disfunción pueda estar relacionada con una alteración funcional frontosubcortical, como ha sido sugerido (Benabarre et al, 2005).

Torre de Hanoi.

Se observó un deterioro en la capacidad de planificación y resolución de problemas de los pacientes bipolares eutímicos con relación al grupo control. Las diferencias afectaron a todas las variables consideradas, tanto si fueron utilizados 3 ó 4 anillos; el tamaño del efecto fue moderado. No se observó ningún tipo de relación entre las distintas variables de la Torre de Hanoi y la situación psicopatológica, la calidad de vida y nivel de discapacidad. El rendimiento de los bipolares con y sin síntomas psicóticos fue similar. Después de realizar la corrección de Bonferroni, el rendimiento en la Torre de Hanoi (número de movimientos erróneos y tiempo medio con 3 anillos) estuvo relacionado con los años de evolución. En este caso, la relación se mantuvo tras realizar correlaciones parciales controlando la edad.

Las diferencias entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos fueron mínimas y sólo afectaron al número de movimientos erróneos: los esquizofrénicos deficitarios realizaron un mayor número de movimientos erróneos que los bipolares.

Desde que su introducción en el campo de la neuropsicología (Simon, 1975), la Torre de Hanoi ha sido considerada como el instrumento prototipo para el estudio de la planificación, capacidad de resolución de problemas y función cognitiva de alto nivel (Anderson y Douglass, 2001). A pesar de todo, no hemos podido encontrar ningún estudio publicado que haya utilizado la Torre de Hanoi en pacientes bipolares, aunque, en varios trabajos se ha utilizado la Torre de Londres. Se considera que ambos instrumentos evalúan la capacidad de planificación y resolución de problemas. Sin

embargo, aunque tienen numerosas similitudes, no han sido considerados como test prácticamente idénticos. La correlación entre el rendimiento obtenido en las dos tareas es relativamente baja ($r= 0.37$); la complejidad de la torre de Hanoi es mayor, de forma que no puede ser considerado como un test que sólo valora la planificación y el componente atencional. La Torre de Hanoi implica mayores demandas de la memoria de trabajo, de la capacidad para inhibir respuestas y durante su ejecución es preciso resolver el conflicto entre objetivos y sub-objetivos (Lezak et al, 2004; pp 618-619).

Estudios realizados con PET han puesto de manifiesto que durante la realización de la Torre de Londres se activa la corteza prefrontal dorsolateral, cortex frontopolar, corteza premotora, corteza cingular anterior, áreas parietales posteriores y ganglios basales (Baker et al, 1996). Gran parte de las áreas activadas están relacionadas con la actividad motora y con el procesamiento de la información visual; solo el área prefrontal dorsolateral, la parte rostral de la corteza cingular anterior, la zona lateral de la corteza premotora y el núcleo caudado están relacionadas con la planificación (Dagher et al, 1999). Mediante RMN funcional, Fincham et al (2002) han descrito que durante la realización de la Torre de Hanoi se activan prácticamente las mismas áreas que durante la realización de la Torre de Londres (prefrontal dorsolateral, áreas parietales posteriores y corteza premotora). Es decir, en ambos casos se activan circuitos fronto-estriatales y fronto-parietales. Por tanto, se trata de dos test con un objetivo similar y durante su ejecución se activan las mismas áreas cerebrales. Así pues, ante la ausencia de publicaciones referentes a la Torre de Hanoi en el trastorno bipolar, relacionaremos nuestros resultados con los obtenidos utilizando la Torre de Londres en pacientes bipolares eutímicos.

Dos estudios (El-Badri et al 2001; Thompson et al 2005) han encontrado un pobre rendimiento en la Torre de Londres en pacientes bipolares eutímicos, mientras que en otros tres (Clark et al 2002, Ferrier et al 1999, Krabbendam et al 2000) no se observó deterioro. Sólo en un estudio (Thompson et al 2005) se señala el tamaño del efecto (d de Cohen: 0.51 y 0.52), así como el porcentaje de pacientes con un rendimiento deteriorado (23.0% - 26.2%). Las cifras son muy similares a las encontradas en nuestro

estudio (d de Cohen: 0.47 y 0.65, dependiendo del número de anillos), mientras el porcentaje de pacientes con un rendimiento deteriorado fue del 19.2% - 26.0%. Dado que todos los estudios fueron realizados con el máximo rigor metodológico, las discrepancias pueden ser justificadas por la utilización de tamaños muestrales muy reducidos (30 bipolares en el estudio del grupo de Clark et al, 2002; 41 en el de Ferrier et al, 1999, aunque subdivididos en dos subgrupos, y 22 en el estudio de Krabbendam et al, 2000). Thompson et al (2005) incluyeron 63 bipolares, mientras que en nuestro estudio fueron incluidos 73 bipolares; en el estudio de El-Badri et al (2001), sólo se incluyeron 29 bipolares.

En resumen, teniendo la función ejecutiva en su conjunto, nuestras conclusiones coinciden con Altshuler et al (2004), que afirman que la función ejecutiva se encuentra claramente deteriorada y de manera persistente en los pacientes bipolares eutímicos, si bien, el rendimiento tendría una distribución bimodal, con un subgrupo de pacientes que presentan un deterioro tan pronunciado que es comparable al observado en pacientes esquizofrénicos. Según nuestros datos, y dependiendo del test utilizado para medir el funcionamiento ejecutivo, entre el 20% y 35% de los bipolares eutímicos estarían incluidos dentro de este subgrupo. Como ha quedado especificado anteriormente, este deterioro no puede ser explicado por la presencia de sintomatología afectiva residual, ni por el consumo de tóxicos ni por la existencia de comorbilidad psiquiátrica. El análisis discriminante canónico nos permitió obtener una función discriminante estadísticamente significativa ($p < 0.0001$); es decir, el perfil ejecutivo de los bipolares difiere del de los controles. La función discriminante que nos permitió obtener un coeficiente canónico más elevado incluía como variables discriminantes al WCST (errores perseverativos), torre de Hanoi (número de movimientos erróneos), test de Stroop (tiempo de interferencia) y FAS. Mediante esta función fueron clasificados correctamente el 80.6%% de los controles y el 74.0% de los bipolares eutímicos.

Aunque el déficit es persistente, no tiene un carácter estable. Durante los períodos de exacerbación se produce un agravamiento del deterioro de la función ejecutiva (Clark et al, 2002; Goldberg et al, 1993; McGrath et al, 1997), que tiende a atenuarse con la

mejoría clínica (McGrath et al, 1997) o incluso en algunos casos a normalizarse cuando se alcanza la eutimia (Rubinsztein et al, 2000).

Como hemos podido comprobar, en la mayoría de test que miden función ejecutiva no se han podido encontrar diferencias de rendimiento entre bipolares eutímicos y el grupo de esquizofrénicos considerados en su conjunto; tampoco hemos encontrado ninguna función discriminante estadísticamente significativa que permita diferenciar bipolares de esquizofrénicos. Sin embargo, esta falta de diferencias tiene sólo una importancia relativa. Consideramos de mayor interés el resultado de las comparaciones entre los bipolares eutímicos y los esquizofrénicos cuando son subclasificados en deficitarios y no deficitarios. En la mayoría de las variables consideradas no hemos podido observar diferencias entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos no deficitarios. Lógicamente no hemos podido encontrar ninguna función discriminante estadísticamente significativa; es decir, no se puede establecer diferencia entre el perfil de la función ejecutiva observada en bipolares eutímicos y esquizofrénicos no deficitarios, tanto desde el punto de vista cuantitativo, como cualitativo. Por el contrario, los bipolares eutímicos tienen un rendimiento claramente superior al de los esquizofrénicos deficitarios (en general el tamaño del efecto es grande); se ha podido obtener una función discriminante estadísticamente significativa. Es decir, el perfil de la función ejecutiva de los bipolares eutímicos es diferente del perfil de los esquizofrénicos deficitarios. La función discriminante que consideramos más adecuada permitió clasificar correctamente el 75.3% de los bipolares y el 65.8% de los esquizofrénicos deficitarios.

En nuestro estudio, la función ejecutiva no está relacionada ni con la calidad de vida, ni con el grado de discapacidad. Sin embargo, en otros trabajos (Martínez-Aran et al, 2004b) se ha encontrado relación entre algunos test ejecutivos (TMT y span de dígitos) y la puntuación obtenida en el GAF (Escala de Funcionamiento Global), una escala con un único ítem. Nosotros hemos utilizado una escala de discapacidad (inventario de Sheehan) con tres ítems de autoevaluación, y la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs, que consta de 21 ítems, subdivididos en cuatro subescalas, sin que hayamos podido encontrar relación con ninguna variable ejecutiva. Nuestros hallazgos no

resultan sorprendentes. En pacientes esquizofrénicos, no ha podido establecerse relación entre la función ejecutiva y diversas escalas de adaptación y funcionamiento social; el deterioro en el funcionamiento estaría más relacionado con las habilidades verbales y con la psicopatología (Dickerson et al, 1996). Más recientemente, Dickerson et al. 2004, en pacientes bipolares, relacionaron el funcionamiento y el grado de actividad laboral con la memoria verbal, no señalándose la existencia de relación con la función ejecutiva. Por tanto, podemos afirmar que en la mayoría de los pacientes bipolares el déficit ejecutivo no tiene la gravedad suficiente para que tenga una repercusión funcional significativa. Sin embargo, no podemos descartar que exista un subgrupo de pacientes bipolares intensamente deteriorados en los cuales la disfunción ejecutiva pueda contribuir a justificar el deterioro funcional, al igual que ha sido observado en pacientes esquizofrénicos extremadamente deteriorados (Brier et al, 1991).

Nuestros datos no coinciden con los de otros estudios que relacionan el funcionamiento ejecutivo con el número de episodios afectivos, con la duración de los mismos o con la cronicidad (Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b, van Gorp et al, 1998; Thompson et al, 2005; Zubietta et al 2001). Solamente, después de controlar la edad, el número de movimientos erróneos en la torre de Hanoi estuvo correlacionado con los años de evolución de la enfermedad. Kessing (1998), ha señalado la dificultad para obtener información retrospectiva sobre el número de episodios afectivos y su duración, destacando la alta probabilidad de que los episodios leves no sean recogidos. Nuestra muestra está integrada por pacientes que han realizado un seguimiento protocolizado durante un prolongado período de tiempo, algunos durante 17 años. Esto facilita que la información obtenida sobre las características de los episodios sea más precisa, incluyendo episodios leves. Aún así, hemos encontrado dificultades para establecer la duración de los episodios, especialmente los depresivos, y para diferenciar episodios depresivos auténticos de episodios subdepresivos que no cumplieran criterios de depresión. Por tanto, es razonable expresar dudas sobre la fiabilidad de la información recogida, sobre todo en estudios con muestras donde la información ha sido obtenida del paciente por clínicos que no le han seguido durante un período prolongado de tiempo, existiendo un elevado riesgo de que episodios afectivos ligeros hayan pasado

desapercibidos. Por tanto, es muy posible que en nuestra muestra estén recogidos un mayor número de episodios leves que pudieran tener un menor impacto cognitivo que los episodios graves, lo que podría explicar la falta de correlación encontrada. No obstante, sólo mediante estudios prospectivos, en los que se tenga en cuenta la evolución cognitiva del paciente, podrá establecerse si los reiterados episodios afectivos pueden tener repercusión sobre la función ejecutiva. Recientemente se ha publicado un estudio (Balanzá-Martínez et al, 2005), de seguimiento durante tres años de bipolares en el que se concluye que la evolución de la enfermedad no se asocia a un declinar cognitivo, lo que sería consistente con nuestros datos.

La disfunción ejecutiva tiene evidentes implicaciones neuroanatómicas, como ha quedado recogido anteriormente. La corteza prefrontal dorsolateral, ventromedial e inferolateral y la corteza cingular anterior con sus correspondientes vías de conexión con otras zonas corticales, subcorticales y cerebelosas, parece regular la función ejecutiva (Anderson et al, 2002). Hemos destacado en los párrafos anteriores, que numerosos estudios han encontrado durante la realización de los test ejecutivos, la activación de la corteza prefrontal, junto a cambios en la actividad de otras áreas. Por tanto, existen suficientes evidencias que permiten concluir que la función ejecutiva está relacionada con una disfunción que afecta la corteza prefrontal y cingular anterior.

Estudios de neuroimagen estructural sustentan la implicación prefrontal y de la corteza cingular anterior en el trastorno bipolar. La presencia de hiperintensidades en lóbulos frontales, periventriculares y en núcleos de la base ha sido relacionada con la disfunción cognitiva (Soares e Innis, 2000). En otros estudios se ha puesto de manifiesto una reducción de volumen de corteza prefrontal y cingular (Drevets et al, 1997; Hirayasu et al, 1999; Lopez-Larson et al 2002). Sin embargo, es muy posible que la disfunción ejecutiva no esté exclusivamente relacionada con una hipofunción de estas áreas. Benabarre et al (2005) consideran que el hallazgo más importante de su estudio es que la disfunción cognitiva presente en el trastorno bipolar está asociada a una redistribución del flujo sanguíneo a través de diferentes áreas cerebrales. Hay que admitir que la interpretación de los estudios de neuroimagen funcional es compleja, dada la gran

cantidad de zonas que aumentan o reducen su nivel de actividad, sin que estas modificaciones funcionales estén en muchos casos relacionadas estrictamente con la función ejecutiva (por ejemplo, activación de áreas motoras o sensoriales que permiten la realización del test, pero no directamente relacionadas con la función ejecutiva).

Las alteraciones neuropsicológicas descritas podrían estar en relación con alteraciones de la neuroquímica cerebral. Desde hace más de veinticinco años, es conocido que las catecolaminas, y especialmente la dopamina, desempeñan un papel crítico en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas ligadas al córtex prefrontal (Brozoski et al, 1979). En humanos, la administración de agonistas dopaminérgicos como la apomorfina, bromocriptina o metilfenidato, mejoran el rendimiento en tareas de planificación, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva, así como de la memoria de trabajo espacial (para revisión Arnstein y Robbins, 2002). Estudios de neuroimagen han relacionado la mejora en el rendimiento ejecutivo inducida por la administración de estas sustancias con un incremento en la actividad del córtex cingular anterior. Estos efectos, serían dosis dependiente, de forma que mientras niveles bajos de activación de los receptores dopaminérgicos se asociarían a una mejora en el rendimiento ejecutivo, niveles altos de activación se asociarían con un deterioro. No obstante, la función ejecutiva estaría regulada preferentemente por los receptores D1, y tal vez los D3 y los D4, más que por los receptores D2 (Arnsten y Robbins, 2002). Los recientes estudios genéticos han reforzado el papel de la dopamina en la disfunción ejecutiva. Polimorfismos del gen que regula para la COMT, que condicionarían una hiperactividad de esta enzima y por tanto una hipofunción dopaminérgica, han sido relacionados con un pobre rendimiento en el WCST, tanto en pacientes psicóticos como en controles (Egan et al, 2001; Rosa et al, 2004). Recientemente dos trabajos han relacionado polimorfismos del gen DRD3 y del gen DRD1 con un pobre rendimiento en el WCST (Ryababowski et al, 2005; Szekeres et al, 2004); es decir, existen datos consistentes que relacionan variaciones genéticas que podrían inducir estados de hipodopaminergia con un pobre rendimiento en el WCST.

Las vías noradrenérgicas también están implicadas en la función ejecutiva. Así agonistas alfa 2 como la clonidina y la guanfacina mejoran el rendimiento en el test de Stroop, TMT y fluidez verbal; la mejora en el rendimiento de la fluidez verbal provocada por estas sustancias, se ha relacionado con incremento de la actividad del córtex prefrontal izquierdo (Moffoot et al, 1994). Hasta el momento no hay datos que impliquen a otros neurotransmisores en la función ejecutiva. La función de las vías colinérgicas no son bien conocidas, mientras que la serotonina parece más implicada en la regulación del córtex orbitofrontal (Mayberg, 2002).

La alteración de la función ejecutiva en bipolares eutímicos podría estar condicionada por otros factores, como la existencia de una disfunción atencional o el efecto de los fármacos, aspecto que será discutido posteriormente.

Es importante considerar si la disfunción ejecutiva podría explicarse por una alteración en la atención sostenida que afecte al rendimiento en los test ejecutivos. Rubinstein et al (2000), han sugerido que el déficit ejecutivo puede estar condicionado, al menos en parte, por factores atencionales. Hemos encontrado correlación entre test ejecutivos con un evidente componente atencional (test de Stroop, span de dígitos inversos) y test de fluidez verbal (FAS y fluidez por categorías) y la atención sostenida, aunque, no hemos encontrado relación con test ejecutivos que miden preferentemente flexibilidad cognitiva, planificación y formación de conceptos. Dentro de las funciones ejecutivas del lóbulo frontal se encuentra el control de la atención (Anderson et al, 2002). Por tanto, parece más razonable pensar que los problemas atencionales serían secundarios a la disfunción ejecutiva. Las funciones atencionales se afectan frecuentemente cuando se producen alteraciones en el lóbulo frontal (Luria, 1973). La afectación del córtex prefrontal y del córtex cingular anterior se asocian a un deterioro de la atención selectiva, de la atención dividida, así como de la capacidad para mantener la atención por espacios de tiempo prolongados, siempre que la tarea no se vuelva automática (Lezak et al, 2004). Por tanto, pensamos que la asociación observada se explica fundamentalmente por el control de la función ejecutiva sobre la capacidad atencional.

Atención Sostenida

Los pacientes bipolares presentaron un deterioro en la atención sostenida con relación a los controles (menor número de aciertos y menor sensibilidad d, tiempo de reacción más prolongado). El deterioro no estuvo relacionado con la presencia de sintomatología afectiva subclínica, ni con otras variables clínicas o psicopatológicas; no se observaron diferencias entre bipolares con y sin síntomas psicóticos. El rendimiento en el CPT no estuvo relacionado con la calidad de vida, ni con el grado de discapacidad. Sólo el 12.3% presentaron un deterioro clínicamente significativo evaluado según la sensibilidad d.

No se observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos, tanto si estos son considerados como un único grupo o subdivididos en deficitarios o no deficitarios.

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de otros grupos. Clark et al (2002), utilizando un subtest del CANTAB (RVIP- Rapid visual information processing), describieron un déficit de la atención sostenida en una muestra de pacientes bipolares eutímicos, rigurosamente evaluados desde el punto de vista psicopatológico. Al igual que sucede en nuestro estudio, las diferencias entre bipolares y controles se mantuvieron después de controlar síntomas afectivos residuales (escala de Hamilton; YMRS). Sus resultados no se vieron afectados por la fatiga, ni por factores motivacionales ni farmacológicos, como el tratamiento con litio (dosis, tiempo en tratamiento con litio), al igual que sucede en nuestro caso. Este mismo grupo (Harmer et al, 2002b) describió un deterioro de la atención sostenida en un pequeño subgrupo de pacientes bipolares eutímicos que no recibía tratamiento psicofarmacológico. Fleck et al (2001) utilizando un CPT con estímulos degradados observaron también una menor sensibilidad a' en bipolares con relación a controles. Asimismo, nuestros resultados coinciden parcialmente con los datos del grupo de Liu et al (2002), que utilizaron un CPT con estímulos degradados. Estos autores encontraron que sólo un pequeño porcentaje de pacientes bipolares eutímicos, (9.1% si presentaron síntomas psicóticos y 8.7% si no presentaron síntomas psicóticos) presentaron una alteración significativa en la atención

sostenida, datos muy parecidos a los observados en nuestro estudio. Utilizando también un CPT con estímulos degradados, Wilder-Willis et al (2001) encontraron un incremento del tiempo de reacción, junto a una tendencia hacia una menor sensibilidad a' en bipolares eutímicos, con relación a controles. El hecho de que las diferencias significativas entre sujetos controles y sujetos bipolares se encuentren sólo en el tiempo de reacción no disminuye la relevancia del hallazgo, ya que la medida del tiempo de reacción es más sensible que la medidas de sensibilidad para establecer diferencias entre grupos (Fleck et al, 2001). Utilizando un CPT clásico, Seidman et al (2002) también observaron un deterioro en la atención sostenida, mientras que Albus et al (1996) sólo observaron deterioro atencional en bipolares psicóticos eutímicos. Más recientemente, Najt et al (2005), recurriendo al CPT-IP, consideraron que el deterioro de atención sostenida constituye un marcador de rasgo del trastorno bipolar, dado que la severidad de la manía o de la depresión no estuvo relacionada con ninguna de las variables del CPT. Sin embargo existen datos discrepantes. Addington y Addington (1997) no observaron diferencias entre bipolares y controles ni tampoco entre bipolares y esquizofrénicos, empleando un CPT con estímulos degradados. Estos autores sostuvieron sus conclusiones en resultados referidos exclusivamente a la sensibilidad a'. En nuestro estudio, se observaron diferencias entre bipolares y controles en el número de aciertos, en la sensibilidad d y en el tiempo de reacción, pero no en la sensibilidad a'. Es posible que las diferencias puedan ser explicadas porque fueron tomadas en consideración distintas variables. En tres estudios recientes también se encuentran datos discrepantes. DelBello et al (2004) utilizando el CPT-IP en una muestra de bipolares jóvenes, no pudieron observar diferencias con relación a un grupo control. Asimismo, Strakowski et al (2004), también con el CPT-IP, no observaron diferencias entre bipolares eutímicos libres de tratamiento farmacológico, y un grupo control, si bien observaron diferencias en el patrón de actividad cerebral. Robertson et al (2003) empleando el CPT de Conners, en una amplia muestra de pacientes bipolares jóvenes estabilizados, tampoco observaron diferencias con relación a controles. La falta de diferencias entre bipolares y sujetos sanos en estos trabajos (Delbello et al 2004; Strakowski et al, 2004b) puede explicarse por el escaso número de pacientes estudiado (diez bipolares en ambos casos). No obstante, aunque los pacientes del estudio de

Strakowski et al (2004b), no presentaron alteración en el CPT, mostraron un patrón anómalo de activación cerebral durante la realización de la prueba. En el otro estudio con resultados negativos, Robertson et al (2003) utilizaron el CPT de Conners, una versión del CPT que exige una mayor demanda ejecutiva, lo que podría explicar la falta de diferencias encontrada.

En este estudio no se ha encontrado relación entre el rendimiento en el CPT y ninguna las variables clínicas. Swann et al (2003) y Liu et al (2002) tampoco encontraron relación entre la atención sostenida y la clínica, mientras que el grupo de Clark sí encuentra una fuerte correlación entre los resultados en el CPT y el número de episodios de la enfermedad, tanto maníacos como depresivos. Estas discrepancias podrían explicarse por la dificultad para recoger de una manera precisa, información sobre el número de episodios, como ya ha sido comentado, así como en diferencias en las características de los pacientes incluidos (en el estudio del grupo de Clark et al, 2002, se incluyeron exclusivamente pacientes bipolares graves).

Como ya hemos señalado, no hemos encontrado diferencia entre bipolares y esquizofrénicos, lo que coincide con hallazgos de otros autores (Rund et al, 1992; Addington y Addington 1997). Fleck et al (2001) tampoco observaron diferencias entre bipolares y esquizofrénicos en la mayor parte de las variables del CPT; sin embargo, observaron que los esquizofrénicos tenían un tiempo de reacción más prolongado, de forma que el rendimiento de los pacientes bipolares ocuparía un lugar intermedio entre los esquizofrénicos y los controles. La falta de diferencias utilizando incluso distintas versiones del CPT, entre bipolares y esquizofrénicos tiene indudable relevancia, si se tiene en cuenta que la disfunción de la atención sostenida en la esquizofrenia está plenamente establecida (Nuechterlein et al, 1992, 1994; Cornblatt y Keilp, 1994). En este trastorno, el rendimiento en el CPT no mejora con el tratamiento antipsicótico (Liu et al, 2000) y no se modifica de forma significativa tras la estabilización clínica (Liu et al., 2002). Sin embargo, en el trastorno bipolar, la alteración se agrava de forma muy marcada durante los períodos de exacerbación maniaca (Sax et al, 1998 y 1999), mejorando cuando la sintomatología afectiva se normaliza (Liu et al, 2002). Por tanto,

podemos considerar que el deterioro de la atención sostenida puede constituir un marcador de rasgo para el trastorno bipolar, que se comportaría de una forma peculiar, sobre todo si se compara con la esquizofrenia.

La realización del CPT, exige mantener una información en la memoria de trabajo, así como inhibir una respuesta cuando aparece en la pantalla un estímulo irrelevante (Braver et al, 2002); es decir, el CPT tiene un componente ejecutivo que depende de la modalidad empleada. Por tanto, puede pensarse que la alteración observada en el CPT no refleja la existencia un problema fundamentalmente atencional, sino que es consecuencia de la disfunción ejecutiva. Tres argumentos no sustentan esta posibilidad: 1) en nuestro trabajo no se ha podido establecer una correlación significativa entre el rendimiento en el CPT y variables específicamente ejecutivas; 2) Harmer et al (2002b) observaron diferencias entre bipolares y controles sólo cuando utilizaron medidas de atención sostenida con un mínimo componente ejecutivo; sin embargo, cuando evaluaron la atención sostenida aumentando la carga de función ejecutiva, las diferencias entre ambos grupos desaparecieron; 3) Clark y Goodwin (2004) han observado un deterioro de la atención sostenida utilizando un CPT con mínimos requerimientos ejecutivos, diseñado especialmente para este estudio.

El sustrato neural de la atención sostenida tiene un indudable interés. Buchsbaum et al. (1990), mediante neuroimagen funcional realizada con PET, establecieron que la activación de la corteza prefrontal derecha y temporoparietal derecha se asocia con una ejecución satisfactoria del CPT. En un reciente trabajo de Strakowski et al (2004), en grupo de pacientes bipolares que obtuvieron un rendimiento en el CPT similar al presentado por los controles, exhibieron un incremento de la activación de áreas límbicas, paralímbicas (área prefrontal ventrolateral, parahipocampo, amígdala e ínsula) así como, en corteza visual asociativa. Los sujetos sanos, exhibieron un incremento relativo de la actividad en gyrus fusiforme y córtex orbitofrontal medial. Estas diferencias sugieren que los pacientes bipolares muestran una sobreactivación de área límbica y paralímbica anterior, así como una activación anormal de áreas de corteza visual asociativa. Esta sobreactivación tiene muy posiblemente un carácter

compensatorio que permite un rendimiento satisfactorio durante la realización de una tarea atencional. El déficit de la activación del cortex orbitofrontal medial (área de Brodmann 11) observado durante la realización de tareas de atención sostenida, sugiere que los pacientes bipolares presentan una disfunción de áreas prefrontales que inhiben componentes de circuitos implicados en la regulación emocional; esta inhibición es necesaria para poder obtener un rendimiento cognitivo satisfactorio (DelBello et al, 2004). Este patrón de activación cerebral es diferente del observado durante la realización de esta tarea en pacientes esquizofrénicos (Salgado-Pineda et al, 2004).

A un nivel fisiológico, la correcta realización del CPT puede estar ligada a un normal funcionamiento de proyecciones noradrenérgicas que provengan del locus coeruleus, según han puesto de manifiesto estudios neurofisiológicos realizados con monos y la administración de agonistas y antagonistas alfa-adrenérgicos (para revisión, Aston-Jones et al, 1999). Sin embargo, otros sistemas de neurotransmisión pueden regular la atención sostenida. La acetilcolina, a través de los receptores nicotínicos desempeña un papel crítico en la regulación del arousal cortical, de forma que la nicotina puede contribuir a mejorar el rendimiento en pruebas de atención sostenida (Koelega, 1993). Los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos contribuyen a la atención sostenida. Así en algunos estudios se ha comprobado que los estados de hiperdopaminergia pueden asociarse a una mayor tasa de falsas alarmas.

En resumen, la atención sostenida se encuentra deteriorada al menos en un pequeño porcentaje de pacientes bipolares eutímicos. Esta alteración no puede ser explicada por la presencia de sintomatología afectiva residual y podría ser considerado como un marcador de vulnerabilidad o incluso como un indicador de mayor riesgo de recaída. Esta disfunción está relacionada con una activación anómala de estructuras fronto-temporo-parietales derechas, que podría estar presente incluso en pacientes en los que no puede objetivarse alteración en el CPT.

Memoria verbal

Los pacientes bipolares presentan un deterioro de su memoria verbal de características similares al observado en los pacientes esquizofrénicos estabilizados. El deterioro se mantiene cuando la clínica afectiva residual, el nivel intelectual premórbido y las variables sociodemográficas fueron controladas. Con relación al grupo control, nuestros pacientes bipolares tienen dificultades para aprender listas de palabras, recuerdan menos palabras en el recuerdo libre, tanto a corto como a largo plazo, tienen unos porcentajes de retención inferiores y utilizan con menos frecuencia las claves semánticas tanto durante el aprendizaje, como durante toda la ejecución de la prueba. Asimismo, tienen un menor índice de discriminabilidad y presentan un mayor número de errores por comisión durante la prueba de reconocimiento, lo que sugiere que la memoria de reconocimiento también se encuentra afectada. Sin embargo, no se observan diferencias en el grado de olvido calculado a partir del recuerdo inmediato y diferido. Aunque se benefician ligeramente de la utilización de claves semánticas durante las tareas de recuerdo, su rendimiento no llega a normalizarse. El rendimiento de los bipolares con y sin antecedentes de síntomas psicóticos fue superponible.

Como puede verse en la tabla 108, el perfil del deterioro mnésico de los pacientes esquizofrénicos es similar al de los bipolares, observándose solo diferencias cuantitativas en el aprendizaje, así como una mayor tendencia a cometer intrusiones por parte de los pacientes esquizofrénicos. Cuando el grupo esquizofrénicos es subdividido en deficitario y no deficitario, tampoco se observan diferencias en el perfil del deterioro mnésico entre bipolares y ambos grupos de esquizofrénicos, si bien los esquizofrénicos deficitarios obtuvieron un rendimiento cuantitativamente peor que los bipolares (tabla 109).

No se observó ningún tipo de diferencia entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos no deficitarios. El análisis discriminante no permitió encontrar una función discriminante estadísticamente significativa que pudiera diferenciar bipolares eutímicos de esquizofrénicos no deficitarios. Por el contrario, se obtuvieron funciones significativas

que permitieron discriminar bipolares de esquizofrénicos (grupo total) y bipolares de esquizofrénicos deficitarios.

El aprendizaje de los pacientes bipolares eutímicos está claramente deteriorado con relación a los controles, con un tamaño del efecto grande; algo menos del 20% de la muestra presentó un deterioro considerado como significativo (inferior al percentil 5). En el estudio de Thompson et al. (2005) el 19.4% de sus pacientes obtuvieron un rendimiento por debajo del percentil 5; sin embargo, el tamaño del efecto observado fue algo menor (d de Cohen, 0.56). Nuestros datos coinciden con el resto de los autores que han evaluado el aprendizaje de listas de palabras, tanto mediante el CLVT como mediante el AVLT de Rey o el WMS (Altshuler et al, 2004; Albus et al, 1996, Cavanagh et al, 2002, Deckerbach et al, 2004a, Ferrier et al, 1999, Fleck et al, 2003, Krabbendam et al, 2000, Martínez Arán et al 2002a, 2004a y 2004b, Schertlen et al, 2005, Seidman et al, 2002, Thompson et al, 2005, van Gorp et al 1998 y 1999). Sólo Coffman et al (1990), utilizando la WMS, no pudo observar diferencias en el aprendizaje verbal pareado.

El recuerdo (inmediato y diferido) también se encuentra claramente deteriorado en los pacientes bipolares eutímicos. Entre el 15% (recuerdo diferido) y el 27% (recuerdo inmediato) de los pacientes bipolares eutímicos presentaron un rendimiento claramente deficitario; el tamaño del efecto fue grande (d de Cohen de 0.96 para ambas medidas). De nuevo Thompson et al (2005) son los únicos autores que proporcionan el tamaño del efecto y el porcentaje de pacientes que rindieron por debajo del percentil 5. Estos autores encontraron un rendimiento claramente deteriorado en el 26.2% y 25.8% de sus pacientes bipolares; el tamaño del efecto fue medio, si bien, otros autores (Altshuler et al, 2004) encontraron un tamaño del efecto similar al encontrado por nosotros. Prácticamente todos los estudios han encontrado deteriorado el recuerdo en bipolares eutímicos (Altshuler et al, 2004; Albus et al, 1996, Cavanagh et al, 2002, Deckerbach et al, 2004a, Dupont et al, 1995, Ferrier et al, 1999, Fleck et al, 2003, Krabbendam et al, 2000, Martínez Arán et al 2002, 2004a y 2004b, Schertlen et al, 2005, Seidman et al,

2002, Thompson et al, 2005, van Gorp et al 1998 y 1999, Zubieta et al, 2001), sin que existan datos discrepantes.

Tabla 108.

Rendimiento en memoria verbal de bipolares y esquizofrénicos con relación a controles

	TB	ESQ	NDF	DF
Aprendizaje	↓	↓	↓	↓
Recuerdo (inmediato y diferido)	↓	↓	↓	↓
Retención	↓	↓	↓	↓
Olvido	ND	ND	ND	ND
Beneficio de claves semánticas	No	No	No	No
Reconocimiento	↓	↓	↓	↓
Utilización de estrategias semánticas	↓	↓	↓	↓
Utilización de estrategias seriales	ND	ND	ND	ND
Perseveraciones	ND	ND	ND	ND
Intrusiones	ND	↓	ND	↓

ESQ: esquizofrénicos. NDF: esquizofrénicos no deficitarios. DF: esquizofrénicos deficitarios
ND: no diferencias

Tabla 109.

Rendimiento en memoria verbal de esquizofrénicos con relación a bipolares

	ESQ	NDF	DF
Aprendizaje	↓	ND	↓
Recuerdo (inmediato y diferido)	ND	ND	↓
Retención	ND	ND	ND
Olvido	ND	ND	ND
Beneficio de claves semánticas	ND	ND	ND
Reconocimiento	ND	ND	↓
Utilización de estrategias semánticas	ND	ND	ND
Utilización de estrategias seriales	ND	ND	ND
Perseveraciones	ND	ND	ND
Intrusiones	↓	ND	↓

ESQ: esquizofrénicos. NDF: esquizofrénicos no deficitarios. DF: esquizofrénicos deficitarios. ND: no diferencias

Posiblemente, tiene mayor interés la utilización del porcentaje de palabras recordadas en el recuerdo libre inmediato y diferido con relación al aprendizaje inicial. De esta forma se evita el efecto confusor que la reducción del aprendizaje inicial ejerce sobre las medidas de recuerdo libre. Sólo un autor (Thompson et al, 2005) utiliza esta medida en su estudio, encontrando resultados opuestos a los nuestros. Este grupo, no observó diferencias en el porcentaje de información retenida en el recuerdo a largo plazo entre bipolares eutímicos y controles, mientras que nosotros encontramos diferencias, tanto cuando se tiene en cuenta el recuerdo a corto plazo, como en el recuerdo a largo plazo. Si comparamos nuestros datos con los del grupo de Newcastle, comprobamos que el porcentaje de información retenida por nuestros controles es similar al de los controles ingleses (92.10% vs 94.30%); sin embargo, nuestros bipolares obtuvieron un rendimiento más reducido (81.86% vs 92.10%), lo que podría explicar el origen de la discrepancia. Sin embargo, sólo el 8.2% de nuestros pacientes rindieron por debajo del percentil 5, porcentaje parecido el 11% al encontrado por Thompson et al (2005). Desde un punto de vista práctico las diferencias entre nuestros resultados y el grupo de Thompson podrían ser más aparentes que reales, ya que el porcentaje de pacientes con un nivel de retención claramente deteriorado es similar en ambos estudios.

Los pacientes bipolares mejoraron discretamente su rendimiento en las pruebas de recuerdo con la utilización de claves semánticas. Sin embargo, al igual que sucede con los pacientes esquizofrénicos (tanto deficitarios, como no deficitarios), el rendimiento nunca llegó a normalizarse; las diferencias persistieron, manteniéndose el tamaño del efecto grande. La capacidad para mejorar el rendimiento mediante la utilización de claves semánticas ha sido relacionada con la función ejecutiva frontal (Shimamura, 2002). La persistencia del deterioro en estas pruebas contribuye a sustentar la implicación frontal en las disfunciones de la memoria de los bipolares

Nuestros pacientes presentan un deterioro en la memoria de reconocimiento, que sólo se pone de manifiesto si medimos los errores por comisión o el índice de discriminabilidad; el tamaño del efecto es moderado (d de Cohen alrededor de 0.6). El 20.5% nuestros pacientes estaría por debajo del percentil 5 si se tienen en cuenta los

errores por comisión y del 8.2% si se tiene en cuenta la discriminabilidad. Si sólo evaluáramos la memoria de reconocimiento por medio del número de aciertos, llegaríamos a la conclusión de que no se encuentra alterada. Tal vez esta circunstancia explique las discrepancias existentes en la literatura. Así, varios autores (Cavanagh et al, 2002, Deckerbach et al, 2004a, Martínez Arán et al 2002b, Thompson et al, 2005, van Gorp et al 1999) han descrito deterioro en la memoria de reconocimiento. Hay que destacar que van Gorp et al (1999) observaron un mayor número de errores por comisión en el grupo total de bipolares; sin embargo el número de aciertos sólo estaba reducido en los bipolares eutímicos con antecedentes de dependencia al alcohol; es decir, sus resultados son superponibles a los nuestros. En otros trabajos no se ha podido establecer que el reconocimiento estuviera alterado (Altshuler et al, 2004, Fleck et al 2003, Krabbendam et al, 2000, Martínez Arán et al 2002, 2004a y Schertlen et al 2005). Sin embargo, en la mayor parte de los trabajos con resultados negativos sólo se utilizó el número de aciertos, no incluyéndose medidas de discriminabilidad o de errores por comisión (Altshuler et al 2004, Krabbendam et al 2000, Martínez-Arán et al 2002 y 2004b, Schretlen et al 2005). Parece establecido que la determinación exclusiva del número de aciertos no es una buena medida de memoria de reconocimiento, siendo recomendable utilizar índices que incluyan los errores por comisión (Canavagh et al, 2002; Lezak et al, 2004). Por tanto, puede afirmarse que existen datos consistentes que sustentan la alteración de la memoria de reconocimiento en los pacientes bipolares eutímicos. Las discrepancias existentes son explicadas en la mayor parte de los casos por factores metodológicos relacionados con la medida del reconocimiento. En algún otro caso (Fleck et al 2003), la falta de hallazgos significativos puede ser explicada por la utilización de una muestra con un tamaño reducido (sólo 14 bipolares eutímicos).

Al igual que otros autores, no hemos encontrado relación entre el rendimiento obtenido en las distintas medidas de memoria verbal y el grado de psicopatología residual presentada. Asimismo, al igual que Krabbendan et al (2000) no hemos encontrado diferencias entre bipolares con y sin síntomas psicóticos. Sin embargo, hemos observado que los pacientes bipolares con antecedentes psicóticos presentan un mayor número de intrusiones que los pacientes no psicóticos. Según la hipótesis de Shimamura

(2002), el incremento del número de intrusiones podría ser explicado como consecuencia de una disfunción ejecutiva frontal. Numerosas medidas del CVLT están relacionadas con la función ejecutiva o con la capacidad de organizar la información durante el aprendizaje. Sin embargo, el número de intrusiones es prácticamente la única variable del CVLT que no está relacionada con ninguna medida ejecutiva, ni con la capacidad de organizar la información durante la realización de este test. Por tanto, el aumento del número de intrusiones en los bipolares psicóticos no ha podido ser relacionado, en principio, con un deterioro de la función frontal. Sin embargo, el número de intrusiones está relacionado con la severidad de las alteraciones formales del pensamiento, al menos en los pacientes esquizofrénicos (Brebion et al, 1999). Liddle et al (1992), en un estudio realizado con PET, relacionaron la desorganización del pensamiento, con una disfunción que afectaba estructuras temporales medias. Por tanto, el incremento en el número de intrusiones podría reflejar una disfunción del cortex hipocampal- parahipocampal/gyrus fusiforme, que sólo estaría presente en un subgrupo de pacientes bipolares con historia de síntomas psicóticos.

Hemos encontrado una relación entre el recuerdo libre y la utilización de estrategias semánticas con la calidad de vida (puntuación total de la Escala de Heinrichs y subescala intrapsíquica), pero no con el nivel de discapacidad evaluado mediante la Escala de discapacidad de Sheehan. Estos datos son consistentes con los de Martínez-Arán et al (2004b) y Zubieta et al (2001), que observaron relación entre diversas medidas de memoria verbal y el grado de funcionamiento evaluado mediante el GAF. Asimismo, Dickerson et al (2004) llegaron a la conclusión de que el rendimiento en el recuerdo inmediato constituye uno de los elementos que más repercusión tiene en el grado de adaptación laboral. Nosotros no hemos podido encontrar relación significativa entre la memoria verbal y la subescala instrumental de la Escala de Heinrichs, donde se evalúan aspectos laborales. Sin embargo, la falta de hallazgos podría ser explicada por las medidas correctoras que hemos utilizado, para evitar el error tipo I, dado el alto número de coeficientes de correlación calculados. Por este motivo, no han sido tenidos en cuenta coeficientes de correlación significativos antes de aplicar la corrección de Bonferroni; es decir, las medidas correctoras pueden haber incrementado el error tipo II.

Hemos observado una relación entre los años de evolución de la enfermedad y el rendimiento obtenido en las pruebas de memoria verbal, relación que se mantienen después de controlar la edad. Esta asociación está circunscrita a la memoria verbal y no ha sido encontrada cuando fue evaluada la memoria visual, la atención sostenida o la función ejecutiva. Otros autores (Cavanagh et al, 2002; Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b) también encontraron relación entre la duración de la enfermedad y los resultados obtenidos en las pruebas de recuerdo o aprendizaje verbal, si bien en otros estudios no se ha podido establecer esta relación (Thompson et al., 2005). No hemos podido encontrar relación entre el número de episodios afectivos y el rendimiento mnésico. Sin embargo, otros autores han encontrado relación entre el deterioro de la memoria verbal y el número o la duración total de los episodios maníacos (Cavanagh et al, 2002; Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b; van Gorp et al 1998 y 1999) y depresivos (van Gorp et al, 1998), relación que se mantiene después de controlar la edad y el sexo (Cavanagh et al, 2002). Así, el déficit de la memoria verbal de los pacientes bipolares podría seguir un curso progresivo; es decir, se podría considerar al trastorno bipolar como un proceso neurodegenerativo. La progresión del deterioro ha sido ligada al efecto neurotóxico provocado por la elevación de los niveles de cortisol, que puede producirse tanto durante los episodios depresivos, como durante los episodios maníacos (Cavanagh et al, 2002; Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b). Sin embargo, otros autores tampoco han encontrado relación entre el número de episodios y el deterioro de la memoria verbal (Krabbendam et al, 2000; Thompson et al, 2005), ni se ha podido encontrar relación entre el deterioro cognitivo y los niveles de cortisol (Thompson et al, 2005). Por otra parte, hay que tener presente el problema que supone la recogida retrospectiva de datos referentes al número de episodios, como ya han señalado otros autores (Kessing et al, 1998) y como ya ha sido comentado en un apartado anterior. Este último factor podría justificar, al menos en parte, las discrepancias sobre este punto.

Aunque no se pueden establecer relaciones de causalidad a partir de los coeficientes de correlación, la existencia de relación entre los años de evolución de la enfermedad y el rendimiento mnésico podría ser consistente con la existencia de un proceso

neurodegenerativo. Bearden et al (2001), tras realizar una exhaustiva revisión de estudios de neuroimagen, sugiere que la dilatación ventricular podría ser progresiva. Asimismo, DelBello et al (1999), observaron una relación entre el tamaño del vermis cerebeloso y los años de enfermedad; Strakowski et al (2002) y Brambilla et al (2001), han encontrado datos compatibles con la existencia de expansión ventricular a lo largo de la evolución del trastorno, lo que podría ser consistente con una enfermedad neurodegenerativa. Adler et al 2005, consideran que tanto sus hallazgos volumétricos como los hallazgos referentes a la sustancia gris obtenidos por Lyoo et al 2004, serían compatibles con la existencia de un fenómeno de apoptosis que podría desarrollarse a lo largo de la enfermedad.

Por tanto podemos concluir que los bipolares eutímicos:

- Presentan un déficit de la memoria verbal que se pone de manifiesto durante las pruebas de aprendizaje, recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento.
- No presentan alteraciones en los niveles de olvido.
- Tanto los pacientes bipolares eutímicos, como los esquizofrénicos presentan dificultades para organizar la información durante el aprendizaje. Asimismo, durante el proceso de recuperación presentan dificultades para organizar la búsqueda en función de estrategias semánticas.
- Durante las pruebas de recuerdo con claves semánticas, los bipolares eutímicos no llegan a normalizar su rendimiento, persistiendo un marcado deterioro con relación al grupo control (el tamaño del efecto continúa siendo grande).
- El deterioro observado en el recuerdo libre es claramente más marcado que el deterioro observado en el reconocimiento; en nuestros pacientes, el deterioro en el reconocimiento estuvo circunscrito exclusivamente a un aumento en los falsos positivos. Además, mientras que en las pruebas de recuerdo el tamaño del efecto fue grande, para los falsos positivos el tamaño del efecto fue moderado.
- El déficit de la memoria verbal es cualitativamente similar al observado en los pacientes esquizofrénicos. Existen diferencias cuantitativas entre bipolares y esquizofrénicos deficitarios, siendo el déficit más marcado en los esquizofrénicos deficitarios.

- Tanto en los pacientes bipolares, como en los esquizofrénicos, el deterioro observado en la memoria verbal sugiere la existencia de un déficit en los procesos de codificación y recuperación de la información, estando conservado el almacenamiento.

Durante el proceso de codificación se produce una activación de la zona posterior del lóbulo temporal medio, donde están incluidos la parte caudal del hipocampo y el parahipocampo (Schacter y Wagner, 1999), si bien, en el metaanálisis de Lepage et al (1998), se sugiere que el aumento de actividad se produce en zonas hipocampales más anteriores; las discrepancias parece que son explicadas por diferencias en las delimitaciones neuroanatómicas y por el método utilizado para obtener las imágenes (los datos obtenidos mediante RM funcional y PET son discordantes). Esta activación es bilateral, y se produce tanto con información verbal, como no verbal (Ragland et al, 2004). Sin embargo, el proceso de codificación también se asocia a un aumento de actividad de la corteza prefrontal, especialmente del área DLPFC (Tulvig et al, 1994); algunos datos sugieren que la activación sería preferentemente izquierda cuando tiene que codificarse información verbal y derecha cuando la información es no verbal (Fletcher y Henson, 2001), aunque esta distinción no resulta tan clara. El grado de activación del DLPFC izquierdo depende del nivel de demanda; la actividad se incrementa a medida que aumenta el grado de complejidad de la información verbal que debe ser codificada. Sin embargo, cuando el proceso de codificación debe ser realizado en una situación de sobrecarga atencional (por ejemplo, realización de actividades motoras distractoras), el nivel de activación del DLPFC izquierdo tiende a reducirse, incrementándose la actividad del DLPFC derecho (Kensinger et al, 2003); asimismo, la sobrecarga atencional se asocia a una reducción de la actividad del lóbulo temporal medio (Anderson et al, 2000). Además, durante las situaciones de sobrecarga atencional se observa un deterioro en el rendimiento mnésico que ha sido relacionado con un proceso deficiente de codificación (Anderson et al, 2000; Kensinger et al, 2003). Por otra parte, Nohara et al (2000) constataron que la activación del DLPFC izquierdo está relacionada con la forma de organizar semánticamente la información verbal administrada; es decir, una mejor organización semántica se asocia a una mayor

activación del DLPFC, así como a un mejor funcionamiento de la memoria verbal (Deckersbach et al 2004b). Por tanto, se puede afirmar que la actividad del cortex prefrontal, especialmente del DLPFC desempeña un papel relevante en el proceso de codificación.

Otras estructuras prefrontales han sido implicadas en la codificación de información específicamente visual. Mediante la administración de imágenes abstractas, difícilmente codificables según claves verbales y con mínima sobrecarga atencional o ejecutiva, Frey y Petrides (2000) relacionaron la codificación de este tipo de información con la activación de la corteza orbitofrontal derecha y cortex prefrontal lateral. Además de las áreas señaladas, la codificación de la información se asocia a incrementos de actividad de circunvoluciones frontales medial e inferior izquierdas, circunvolución precentral, cuneus, precuneus y especialmente, la corteza cingular anterior.

Numerosos estudios han relacionado la activación del lóbulo temporal medio, incluido el hipocampo, con el proceso de recuperación de información. En el metaanálisis de Lepage et al (1998) se concluye que los estudios realizados con PET implican a zonas posteriores del lóbulo temporal medio (hipocampo caudal y parahipocampo); los estudios con RM funcional aportan datos contradictorios sobre las zonas temporales e hipocampales implicadas (Wagner et al, 1998). Pero, además, el proceso de recuperación de la información almacenada está bajo el control de la función ejecutiva, dependiente de la corteza prefrontal (Shimamura, 2002). Estudios de neuroimagen funcional han constatado la existencia de un incremento de actividad del cortex prefrontal derecho durante el proceso de recuperación ligado a la memoria episódica. Este aumento de actividad aparece preferentemente en la región ventral, medial, dorsolateral y frontopolar (Henson et al., 1999). Estudios llevados a cabo por Stuss et al. (1994) y Gershberg y Shimamura (1995) han demostrado que los pacientes con lesiones frontales presentaron un marcado deterioro en el recuerdo libre y en el recuerdo con claves. Además, los pacientes con lesiones frontales muestran un deterioro desproporcionado del recuerdo libre comparado con el rendimiento obtenido durante la prueba de reconocimiento (Gershberg y Shimamura, 1995; Wheeler et al, 1995). En otro

estudio realizado en jóvenes con un traumatismo craneo-encefálico, el rendimiento obtenido en las pruebas de recuerdo estuvo relacionado con el volumen prefrontal pero no con el volumen hipocampal (Di Stefano et al, 2000). Por tanto, existen datos concluyentes que permiten implicar a la corteza prefrontal en el proceso de recuperación de información.

El reconocimiento está ligado a la activación del cortex prefrontal ventrolateral (VLPF) y del cortex prefrontal dorsolateral (DLPFC), estando lateralizado (izquierdo) cuando se trata de identificar palabras contenidas en la lista de aprendizaje (Henson et al, 1999). Además, la activación izquierda ha sido relacionada con la recuperación de la fuente de información (cuándo, cómo y dónde la información fue recibida); la activación DLPFC derecha está más en relación con la monitorización del proceso y con la detección de palabras que resultan familiares aunque no se recuerde exactamente si estaban incluidas en la lista administrada. La activación derecha también está relacionada con la identificación incorrecta de ítems (Fletcher y Henson, 2001). Por tanto, existen datos que relacionan la realización de tareas de reconocimiento con la actividad frontal, si bien el rendimiento en las pruebas de reconocimiento puede estar conservado incluso cuando hay lesiones frontales relativamente amplias.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, consideramos que nuestros datos sugieren que la alteración de la memoria en los pacientes bipolares eutímicos está relacionada con una disfunción de la corteza prefrontal. Esta afirmación se basa en:

- Tanto los pacientes bipolares como los esquizofrénicos muestran una evidente desproporción entre el deterioro en las pruebas de recuerdo libre y el deterioro en el reconocimiento. Como hemos mencionado anteriormente, esto es característico de los trastornos de memoria ligados a alteraciones del lóbulo frontal.
- Una función claramente asociada al DLPFC, como es la organización semántica de la información, se encuentra alterada tanto en los pacientes bipolares como en los esquizofrénicos. Asimismo, también se observa un déficit en la utilización de

estrategias semánticas durante el recuerdo libre. Este hallazgo tiene una especial relevancia, si tenemos en cuenta que la utilización de estrategias semánticas durante el aprendizaje está intensamente relacionada con todas las medidas de memoria verbal, exceptuando el número de aciertos en la prueba de reconocimiento.

- Tanto los pacientes bipolares, como los esquizofrénicos presentan un marcado deterioro en las pruebas de recuerdo con claves; la magnitud del deterioro con relación a los controles es comparable a la observada en las pruebas de recuerdo libre. Este dato también es característico de los trastornos de memoria relacionados con disfunciones frontales.
- En los pacientes bipolares, el deterioro en la memoria de reconocimiento depende de un mayor número de falsos positivos. Siguiendo la hipótesis de Shimamura (2002), el incremento en el número de falsos positivos puede ser explicado por fallos en el proceso de selección de información, actividad relacionada con la corteza prefrontal. Este proceso implica un doble mecanismo: aceptación de la información que resulta adecuada y filtraje de la información que no es adecuada.
- Existe una clara relación entre el rendimiento obtenido en algunas tareas ejecutivas (fundamentalmente fluidez verbal y pruebas de atención ejecutiva) y el rendimiento obtenido en la mayor parte de las medidas de memoria utilizadas. La correlación es especialmente significativa cuando la tarea ejecutiva considerada es el test de Stroop, cuya ejecución está muy relacionada con la corteza cingular anterior. Como ya hemos señalado, esta zona ejerce una actividad controladora de la actividad ejecutiva, estando también implicada, como ya se ha señalado, en el proceso de codificación. Recientemente el trastorno bipolar ha sido relacionado con una disfunción de la corteza cingular anterior (Gruber et al, 2004)

Por tanto, consideramos que existen argumentos que sustentan que las alteraciones de la memoria de los pacientes bipolares puede estar condicionada por una disfunción de la corteza prefrontal. Sin embargo, no podemos afirmar que el lóbulo frontal sea la única

estructura cerebral implicada. Desde el punto de vista neuroanatómico, nuestros datos son muy poco consistentes con las alteraciones de memoria características de trastornos que cursan con una afectación fronto-estriatal, como es el caso de la enfermedad de Parkinson o de la corea de Huntington (Butters et al, 1987). Sin embargo, es posible que la disfunción del cortex prefrontal pueda provocar una disregulación de estructuras y temporales y subcorticales, que estaría presente durante los períodos de eutimia (Olley et al, 2005).

No podemos descartar que el hipocampo y otras estructuras temporales medias estén implicadas en la alteración de la memoria de estos pacientes. Nuestros datos sobre el potencial evocado P50, sugieren que, al igual que los pacientes esquizofrénicos, los bipolares presentan una disfunción del hipocampo. Sin embargo, no hemos podido establecer una relación entre las distintas mediadas de la P50 y el rendimiento mnésico (Sánchez-Morla et al 2004) Estudios de neuroimagen estructural no han encontrado datos consistentes que sugieran una alteración del volumen del hipocampo o del temporal medio en pacientes bipolares (Altshuler et al 1998 y 2000; Strakowski et al 2002a, 2005a).

Memoria visual

Los pacientes bipolares eutímicos presentaron un deterioro de la memoria visual que se mantiene cuando la sintomatología afectiva residual, el nivel intelectual premórbido y las variables demográficas fueron controladas. El deterioro de la memoria visual no estuvo relacionado con variables clínicas o psicopatológicas. Aunque se observó una relación entre distintas variables del ROFCT y los años de evolución de la enfermedad, la significación no se mantuvo cuando la edad fue controlada. La afectación de la memoria visual no estuvo relacionada con la presencia de antecedentes personales de síntomas psicóticos. Tampoco estuvo relacionada con ninguna de las medidas de calidad de vida, ni con el grado de discapacidad. El deterioro de la memoria visual no estuvo presente en todos los bipolares eutímicos; el deterioro fue considerado como

(El Badri et al, 2001; Rubinsztein et al, 2000 y Thompson et al, 2005). En dos de estos estudios, sólo se incluyeron pacientes bipolares con antecedentes psicóticos (Coffman et al 1990; Seidman et al 2003); Albus et al (1996) encontraron alterada la memoria visual solamente en pacientes con antecedentes personales psicóticos. En otros trabajos no se ha podido establecer la existencia de diferencias entre bipolares eutímicos y controles, tanto utilizando el ROFCT (Jones et al 1994; van Gorp et al 1998), como la WMS (Martínez-Arán et al. 2004a) o el test de Benton (Sapin et al 1987). Dos circunstancias pueden explicar las discrepancias señaladas: el reducido tamaño de la muestra utilizada en la gran mayoría de los estudios comentados y el hecho de que esta alteración no está presente en todos los pacientes bipolares. Nuestros hallazgos tienen una especial significación, ya que han sido obtenidos de una muestra muy amplia, donde se incluyen pacientes con distintas características clínicas, que es representativa de la población de bipolares atendidos en nuestro programa.

Dos estudios han comparado el rendimiento en el ROFCT de bipolares eutímicos y esquizofrénicos. Mientras que Altshuler et al (2004) no observaron diferencias entre ambos grupos, Seidman et al (2003) destacaron que aunque no fueron observadas diferencias cualitativas, sí se encontraron diferencias cuantitativas, de forma que los bipolares presentaron un rendimiento intermedio entre controles y esquizofrénicos; es decir, el resultado es similar al encontrado en nuestro estudio.

Nuestros hallazgos en pacientes bipolares eutímicos son compatibles con la existencia de un deterioro en la memoria no verbal que implica una menor capacidad de aprender información durante la copia de la figura de Rey. Un déficit de estas características parece relacionado con una alteración en el proceso de codificación y recuperación de información (Savage et al, 1999). En nuestros pacientes no se ha podido observar una pérdida adicional de información en recuerdo diferido lo que no sustenta una alteración del proceso de almacenamiento.

Por otra parte, hemos encontrado correlaciones significativas entre las distintas variables de la memoria visual utilizadas y test que evalúan subdominios ejecutivos,

como fluidez verbal y con la atención ejecutiva. Otros autores (Seidman et al, 2003), han observado que los bipolares eutímicos presentan una capacidad para organizar el dibujo intermedia entre los esquizofrénicos y los controles. La capacidad para organizar el dibujo, tanto durante la copia, como durante el recuerdo es considerada como una variable muy relacionada con el funcionamiento ejecutivo. Por tanto, al igual que sucede con la memoria verbal, la disfunción de la memoria visual podría depender de una disfunción prefrontal o de circuitos relacionados con áreas prefrontales.

Así pues, los pacientes bipolares eutímicos presentan un deterioro de la memoria verbal y visual. En ambos casos, parece que el déficit depende de una alteración de la codificación y recuperación de la información y podría estar relacionado con una disfunción prefrontal. No obstante, no se ha encontrado correlación significativa entre los resultados obtenidos en las pruebas de memoria verbal y visual; por tanto, cabe pensar que ambas alteraciones podrían tener distintos mecanismos patogénicos.

Cuando el análisis discriminante fue aplicado a la memoria verbal y no verbal, tomadas conjuntamente, se obtuvieron funciones discriminantes significativas de las mismas características que las señaladas para la memoria verbal y no verbal tomadas por separado. Además, la capacidad de discriminación no sufrió prácticamente modificación. Así, con relación a los controles, el porcentaje de pacientes bipolares clasificados correctamente fue 65.9% cuando se tuvo en cuenta la memoria verbal, 70.1% cuando sólo se incluyeron medidas de memoria no verbal y 71.2% cuando se incluyeron medidas verbales y no verbales.

Limitaciones.

El hecho de que todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraran recibiendo algún tipo de tratamiento farmacológico constituye una importante limitación. Se trata de una limitación que, por motivos éticos, resulta insalvable. Por otra parte, dado que la gran mayoría de pacientes bipolares y esquizofrénicos siguen tratamiento

farmacológico, el estudio de su funcionamiento neuropsicológico tiene una evidente importancia.

Aunque el estudio no ha sido diseñado específicamente para evaluar la repercusión cognitiva de distintos psicofármacos, hemos intentado comprobar su grado de influencia. Con relación a los fármacos antipsicóticos y antidepresivos, no hemos podido observar que puedan afectar al rendimiento cognitivo de los pacientes bipolares incluidos en nuestro estudio, lo que es consistente con la literatura. En una reciente revisión sobre la repercusión cognitiva de los antipsicóticos, MacQueen et al (2003), señalan que su efecto es muy escaso; además, la administración de antipsicóticos atípicos ha sido relacionada con una mejoría en el rendimiento en distintos dominios cognitivos, como la memoria verbal, la memoria de trabajo, la función ejecutiva o el control ejecutivo sobre la atención. No obstante, la mayor parte de los datos disponibles provienen de trabajos realizados con pacientes esquizofrénicos. Los escasos estudios realizados en pacientes bipolares aportan datos consistentes con los observados en esquizofrénicos (Yurgelum-Todd et al, 2002). Por otra parte, la utilización de antidepresivos no está asociada con una disfunción cognitiva (Cassano et al, 2002), incluso en algunos estudios la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ha sido relacionada con una mejora en el rendimiento de la memoria verbal (Harmer et al, 2002a).

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes bipolares que reciben litio obtuvieron un peor rendimiento en las tareas ejecutivas que aquellos que no están en tratamiento con esta sustancia. En ningún otro dominio cognitivo se observaron diferencias entre bipolares con o sin tratamiento con litio. Sin embargo, el deterioro del funcionamiento ejecutivo, no afecta a todos los test administrados, sino que estaba circunscrito a dos variables: el número de errores perseverativos del WCST y la interferencia (test de Stroop).

La repercusión cognitiva del carbonato de litio ha generado numerosas controversias. Las quejas cognitivas de los pacientes que reciben este tratamiento son comunes (Honing et al, 1999; Stip et al, 2000). En la revisión de MacQueen et al (2003) se

concluye que el litio no ejerce un efecto negativo significativo sobre la cognición. Además, el litio puede tener efectos neurotróficos y su administración se asocia a cambios morfológicos que reflejan una recuperación de la integridad de axones y dendritas (Miguel-Hidalgo y Rajkowska, 2002; Manji et al, 2000; Moore et al, 2000). Sin embargo, en la revisión de Pachet y Wisniewski (2003), se señalaron 5 conclusiones que sintetizan los hallazgos de estudios previos referentes a la repercusión cognitiva de este fármaco: 1) enlentecimiento psicomotor; 2) deterioro de la memoria verbal; 3) no afectación de las habilidades visuoestructurivas; 4) no deterioro en tareas de atención-concentración; 5) carece de efecto acumulativo. En nuestro estudio, no hemos encontrado datos consistentes con un deterioro tanto de la memoria verbal, como de la no verbal, lo que coincide con observaciones de otros autores (Marusarz et al, 1981; Smigan y Perris, 1983; Squire et al, 1980). Tampoco hemos podido observar que los pacientes tratados con litio presenten tiempos de reacción más prolongados como observaron Hatcher et al (1990), ni que su administración se asocie a un deterioro de la atención sostenida como también ha sido señalado (Lund et al, 1982). El incremento del tiempo utilizado en la realización de la prueba de interferencia del test de Stroop puede ser la consecuencia de un posible enlentecimiento psicomotor, circunstancia que ha sido descrita (Kocsis et al, 1993; Pachet y Wisniewski, 2003). Es decir, el deterioro del rendimiento observado en el test de Stroop podría estar más relacionado con un enlentecimiento psicomotor, que con un deterioro de la función ejecutiva.

Nuestros datos sugieren que el tratamiento con litio puede afectar a la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, no hemos encontrado ninguna referencia en la que se recoja que sales de litio puedan afectar al rendimiento obtenido en el WCST o en otros test de características parecidas. Por otra parte, al igual que otros grupos (van Gorp et al 1998) no hemos encontrado relación entre los niveles de litio y ninguna variable cognitiva; la duración del tratamiento con esta sustancia tampoco estuvo relacionada con el rendimiento neuropsicológico, lo que concuerda con la revisión de Pachet y Wisniewski (2003).

Por tanto, no podemos descartar que el deterioro de la flexibilidad cognitiva observado en los pacientes bipolares pueda estar relacionado, al menos en parte, con la administración de carbonato de litio. Sin embargo, esta posibilidad debe ser valorada con mucha cautela, dado que este estudio no ha sido diseñado para evaluar la repercusión cognitiva de los psicofármacos, que el posible efecto del litio sobre la función ejecutiva no ha sido observado por otros grupos, y su administración sólo afectaría a las variables perseverativas del WCST. Además, no hemos encontrado correlación entre los niveles y la duración del tratamiento con litio y el rendimiento en los test ejecutivos.

Por último, la repercusión neuropsicológica de los fármacos anticonvulsivantes no parece ser significativa (Hirsch et al, 2003; Ortinsky y Meador, 2004), si bien hay que reconocer que no ha sido bien estudiada en el trastorno bipolar. Nuestros conocimientos sobre el tema proceden, en su mayor parte, de datos obtenidos en pacientes con epilepsia (Duncan et al, 1990; Vermeulen y Aldenkamp, 1995; Prevey et al, 1996). La extrapolación es complicada, si tenemos en cuenta que las dosis utilizadas en estos enfermos son más elevadas que en los bipolares y con frecuencia hay que recurrir a asociaciones de anticomiciales. La repercusión cognitiva del valproato no parece ser relevante (MacQueen et al 2003) y puede mejorar el enlentecimiento inducido por el litio (Stoll et al, 1994). La administración de carbamazepina puede ir asociada a una ligera reducción del rendimiento en test de memoria verbal, aunque los datos disponibles no son concluyentes (MacQueen et al, 2003). La lamotrigina presenta un perfil cognitivo muy benigno (Brunbech y Sabers, 2002) y su utilización ha sido relacionada con mejoría en funcionamiento cognitivo de pacientes con lesiones cerebrales (Pachet et al, 2003). La administración crónica de estos fármacos podría tener un efecto neuroprotector al modular la síntesis de determinadas proteínas citoprotectoras a nivel del cortex frontal e hipocampo en estudios experimentales (Manji et al, 2001). Por tanto, parece muy poco probable que los antiepilépticos puedan justificar el deterioro neuropsicológico observado en bipolares eutímicos.

Otras limitaciones deben ser tomadas en consideración. Los tres grupos incluidos en el estudio no fueron homogéneos en sexo, edad, años de educación y nivel intelectual premórbido, como ya ha quedado reflejado. Sin embargo, hemos pretendido que nuestra muestra fuera representativa de la población de pacientes esquizofrénicos y bipolares atendidos en nuestra área. Esto hace que sea imposible el obtener grupos de bipolares y esquizofrénicos homogéneos en cuanto a la edad, educación, sexo o nivel intelectual premórbido. Asimismo, los criterios utilizados para la selección de la muestra hace incompatible disponer de un grupo de bipolares clínicamente heterogéneo. Además, el posible efecto de estas variables fue controlado, de forma que es muy poco probable que las diferencias observadas puedan ser explicadas en función de estas variables.

Con relación a estudios neuropsicológicos previos realizados con pacientes bipolares eutímicos, nuestro trabajo aporta: a) un amplio tamaño muestral; hasta el momento de la redacción de este estudio no se ha publicado ningún trabajo con una muestra superior a la nuestra; b) utilización de una estricta definición de eutimia, así como un riguroso control de la sintomatología afectiva residual; c) las escalas de evaluación clínica fueron aplicadas tanto a los pacientes como a los controles, c) la muestra es representativa de los pacientes bipolares de nuestro área de salud; d) se ha utilizado una amplia batería neuropsicológica; e) se ha determinado el tamaño del efecto, así como el porcentaje de pacientes que presentan un deterioro que podría ser considerado como clínicamente significativo; f) los resultados de los test de función cognitiva han sido relacionados con el nivel de calidad de vida y con el nivel de discapacidad; g) los resultados se comparan con un amplio grupo de pacientes esquizofrénicos que son clasificados en deficitarios y no deficitarios.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes bipolares presentan un deterioro estable en su función ejecutiva que afecta a la flexibilidad cognitiva, capacidad de abstracción y formación de conceptos, planificación y resolución de problemas, selección de respuesta y fluidez verbal.
 - 1.1. La alteración ejecutiva no está presente en la totalidad de los bipolares eutímicos; menos de la mitad de los pacientes presentan algún tipo de disfunción ejecutiva que puede ser considerada relevante.
 - 1.2. El déficit ejecutivo no está relacionado con la presencia de sintomatología afectiva subclínica, ni con la existencia de una historia personal de síntomas psicóticos.
 - 1.3. El déficit ejecutivo no está relacionado con el nivel de funcionamiento social.
 - 1.4. El déficit ejecutivo puede estar relacionado con una disfunción prefrontal, especialmente del cortex prefrontal dorsolateral, así como del cortex cingular anterior.
2. No existen diferencias cualitativas en la función ejecutiva entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos clínicamente estabilizados.
 - 2.1. Con relación a los esquizofrénicos no deficitarios, el rendimiento es superponible. Prácticamente no se han encontrado diferencias cuantitativas ni cualitativas.
 - 2.2. Los bipolares eutímicos y los esquizofrénicos deficitarios presentan un perfil de afectación de la función ejecutiva similar, si bien las alteraciones son notablemente más marcadas en los esquizofrénicos deficitarios.

3. Los pacientes bipolares eutímicos presentan un déficit en la atención sostenida:
 - 3.1. Sólo un reducido porcentaje de bipolares eutímicos, alrededor del 12%, presenta un deterioro relevante de la atención sostenida.
 - 3.2. El déficit de la atención sostenida no depende de la presencia de psicopatología afectiva subclínica, ni está relacionado con la existencia de antecedentes personales de síntomas psicóticos.
 - 3.3. El déficit de la atención sostenida no es consecuencia de un déficit de la función ejecutiva.
 - 3.4. El déficit de la atención sostenida no está relacionado con el nivel de funcionamiento social.
4. No se han encontrado diferencias en la atención sostenida entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos.
5. Los pacientes bipolares presentan un deterioro de la memoria verbal, que afecta al aprendizaje, recuerdo y reconocimiento. Asimismo, está deteriorada la capacidad de organizar la información, tanto durante el aprendizaje, como durante el recuerdo.
 - 5.1. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes bipolares eutímicos tiene una afectación significativa de la memoria verbal. El porcentaje se incrementa hasta el 40% si se considera la capacidad de organizar la información que debe ser codificada.

- 5.2. El deterioro de la memoria verbal no es consecuencia de la presencia de sintomatología afectiva subclínica, ni está relacionado con la presencia de antecedentes personales de síntomas psicóticos
6. En los pacientes bipolares, el deterioro de la memoria verbal está relacionado con un peor nivel de funcionamiento.
7. El déficit de la memoria verbal está relacionado con la duración de la enfermedad. La relación se mantiene cuando las variables demográficas son controladas.
8. El deterioro de la memoria verbal está relacionado con una alteración de los procesos de codificación y recuperación de la información. La afectación de ambos procesos puede ser la consecuencia de una disfunción del cortex prefrontal.
9. El perfil de afectación de la memoria verbal en bipolares eutímicos y en esquizofrénicos es similar; es decir, no existen diferencias cualitativas, si exceptuamos las intrusiones.
 - 9.1. No existen diferencias ni cualitativas, ni cuantitativas entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos no deficitarios estables
 - 9.2. Los esquizofrénicos deficitarios presentan un déficit mayor de su memoria verbal que los bipolares, aunque las diferencias son sólo cuantitativas.

10. Los pacientes bipolares eutímicos presentan un déficit en la memoria visual:
 - 10.1. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes bipolares estabilizados presenta un deterioro relevante de la memoria visual.
 - 10.2. El déficit de la memoria visual no depende de la presencia de psicopatología afectiva subclínica, ni está relacionado con la existencia de antecedentes personales de síntomas psicóticos.
 - 10.3. El déficit de la memoria visual no está relacionado con el nivel de funcionamiento social.
11. Como sucedía con la memoria verbal, el deterioro de la memoria visual está relacionado con una alteración de los procesos de codificación y recuperación de la información. No puede descartarse que la afectación de la memoria visual esté relacionada con una disfunción del cortex prefrontal.
12. No se han encontrado diferencias cualitativas en la memoria visual entre bipolares eutímicos y esquizofrénicos.
 - 12.1. Los bipolares y los esquizofrénicos no deficitarios no presentan diferencias ni cualitativas, ni cuantitativas.
 - 12.2. Los esquizofrénicos deficitarios presentan alteraciones notablemente más marcadas que los bipolares, desde el punto de vista cuantitativo.

13. Por tanto, los pacientes bipolares eutímicos presentan un déficit neuropsicológico global que afecta distintos dominios cognitivos
14. El rendimiento neuropsicológico global observado en bipolares y esquizofrénicos no deficitarios tiene similares características, tanto desde el punto de vista cuantitativo, como cualitativo.
15. Los esquizofrénicos deficitarios presentan un deterioro global notablemente más marcado que los bipolares, si bien las diferencias son sólo cuantitativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 1997; 23: 197-204
- Adler CM, Levine AD, DelBello MP, Strakowski SM. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:151-157
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87-93
- Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 20-28
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 147-162
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 663-664
- Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-569
- Anderson JR, Douglass S. Tower of Hanoi: evidence for the cost of goal retrieval. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2001; 27:133-1346
- Anderson ND, Iidaka T, Cabeza R, Kapur S, McIntosh AR, Craik FIM. The effects of divided attention on encoding-and retrieval-related brain activity: a PET study of younger and older adults. *J Cogn Neuroscience* 2000; 12: 775-792
- Anderson V, Levin HS, Jacobs R. Executive functions after frontal lobe injury: a developmental perspective. En: Stuss DT y Knight RT Eds. Principles of frontal lobe function. Oxford University Press, New York, 2002, pp 504-527
- Ardila A, Ostrosky-Solis F, Roselli M, Gómez C. Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 495-513
- Arnstein AFT, Robbins T. Neurochemical modulation of prefrontal cortical function in humans and animals. En: Stuss DT y Knight RT Eds. Principles of frontal lobe function. Oxford University Press, New York, 2002, pp: 51-84
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioural flexibility. *Biol Psychiatry* 1999; 43: 1309-1320.
- Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 120-126
- Baillarger J. De la folie à double forme. *Ann Med Psychol (Paris)* 1854 ; 6 : 367-391
- Baker SC, Rodgers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frankowiak RS, Robbins TW. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 1996; 34: 515-526

- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Matínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychoter Psychosom* 2005; 74: 113-119
- Baldo JV, Shimamura AP. Setter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology* 1998; 12: 259-267.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychological and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150
- Bell MD, Greig TC, Kaplan E, Bryson G. Wisconsin Card Sorting Test dimensions in schizophrenia: factorial, predictive, and divergent validity. *J Clin Exp Neuropsychology* 1997; 19: 933-941.
- Benabarre A, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Martín F, Lomeña F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Brugué E, Valdés M. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 227-234.
- Benton AL, Hamsher K deS. Multilingual Aphasia Examination (3rd. Ed.). Iowa City: AJA. 1989.
- Berg EA. A simple objective treatment for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychology* 1948; 39:15-22
- Berry DTR, Carpenter GS. Effect of four different delay periods on recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure by older persons. *Clin Neuropsychologist* 1992; 6: 80-84.
- Boake C. Edouard Claparède and the Auditory Verbal Learning Test. *J Clin Exp Neuropsychology* 2000; 22:286-292
- Boone KB, Ghaffarian S, Lesser IM, Hill-Gutierrez E, Berman NG. Wisconsin Card Sorting Test performance in healthy, older adults: Relationship to age, sex, education, and IQ. *J Clin Psychology* 1993; 49: 54-60.
- Boone KB, Miller BL, Lesser IM. Performance on frontal lobe tests in healthy, older individuals. *Developmental Neuropsychology* 1990; 6: 215-224.
- Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3: 88-94
- Bornstein RA. Normative data on selected neuropsychological measures from a nonclinical sample. *J Clin Psychology* 1985; 41: 651-659.
- Blumberg HP, Kaufmann J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1201-1208
- Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM, Yahr M. Parkinsonism: effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 1975 ;25:701-714
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 313-322
- Brand N, Jolles J. Information processing in depression and anxiety. *Psychol Med* 1987; 17: 145-153.
- Braver TS, Cohen JD, Barch DM. The role of prefrontal cortex in normal and disordered cognitive control: a cognitive neuroscience perspective. En: Stuss DT, Knight RT (Eds). Principles of frontal lobe

functions. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 428-447

Brebion G, Amador X, Smith MJ, Malaspina D, Sharif Z, Gorman JM. Opposite links of positive and negative symptomatology with memory errors in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 88: 15-24

Brier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar DR. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 239-246.

Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205:929-932

Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593-604

Buchanan RW, Carpenter WT. Domain of psychopathology: An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:193-204

Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during de continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 216-227.

Bulbena A, Berrios GE. Cognitive function in the affective disorders; a prospective study. *Psychopathology* 1993; 26: 6-12

Burgess PW. Assessment of executive function. En: Hallighan PW, Kischka U, Marshall JC. Handbook of clinical neuropsychology. Oxford University Press. New York 2003, pp. 302-321

Butters N, Granholm E, Salmon DP, Grant I, Wolfe J. Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987; 9: 479-497

Calev A, Erwin PG. Recall and recognition in depressives: use of matched tasks. *Br J Clin Psychol* 1985; 24: 127-128.

Calev A, Nigal D, Chazan S. Retrieval from semantic memory using meaningful and meaningless constructs by depressed, stable bipolar and manic patients. *Br J Clin Psychol* 1989; 28:67-73

Cannon-Spoore HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982; 8: 470-484.

Carlin D, Bonerba J, Phipps M, Alexander G, Shapiro M, Grafman J. Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia* 2000; 38: 655-665.

Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphs LD. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583

Casey MB, Winner E, Hurwitz I, DaSilva D. Does processing style affect recall of the Rey-Osterrieth or Taylor Complex Figures? *J Clin Exp Neuropsychology* 1991; 13: 600-606.

Cassano G, Puca F, Scapicchio P, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402

Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326

Clark L, Goodwin GN. State-an trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:61-68.

- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 293-295
- Chen WJ, Hsiao CK, Hsiao L, Hwu H. Performance of the continuous performance test among community samples. *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24:163-174
- Chen WJ, Liu SK, Chang C, Lien Y, Chang Y, Hwu H. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1214-1220
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188-1196
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences (2nd Ed.). 1988. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cohn NB, Dustman RE, Bradford DC. Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *J Clin Psychology* 1984; 40: 1244-1250.
- Colodrón A. La condición esquizofrénica. Fundación Archivos de Neurobiología. Editorial Triacastela. Madrid. 2002
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banus S, Salamero M. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 366-371.
- Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention genetics and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:31-46
- Corwin J, Bylsma FW. Translations of excerpts from Andre Rey's Psychological examination of traumatic encephalopathy and P. A. Osterrieth's The Complex Figure Copy Test. *Clin Neuropsychologist* 1993; 7: 3-15.
- Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005 ; 186 : 364-366
- Cuesta MJ, Peralta V, Caro F, de León J. Schizophrenic syndrome and Wisconsin Card Sorting Test dimensions. *Psychiatry Res* 1995; 58: 45-51.
- Curtis VA, Dixon TA, Morris RG, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Sharma T, Murray RM, McGuire PK. Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *J Affect Disord* 2001; 66: 111-121.
- Dagher A, Owen AM, Boeker H, Brooks DJ. Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 1999; 122:1973-1987
- Deckersbach T, McMurrich S, Ogutah J, Savage CR, Sachs G, Rauch S. Characteristics of non verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 2004b; 34: 823-832
- Deckersbach T, Otto MV, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2000; 69:101-107
- Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord*, 2004a; 6:233-244
- Delaney RC, Prevey ML, Cramer J, Mattson RH. Test-retest comparability and control subject data for the Rey Auditory Verbal Learning Test and Rey-Osterrieth/Taylor Complex Figures. *Arch Clin Neuropsychology* 1992; 7: 523-528.

- Delbecq-Dérouesné J, Beauvois MF. Memory processes and aging : A defect of automatic rather than controlled processes ? *Arch Geront Geriatrics (Suppl. 1)*; 1989: 121-150.
- DelBello MP, Adler CM, Amicone J, Mills NP, Shear PK, Warner J, Strakowski SM. Parametric neurocognitive task design: a pilot study of sustained attention in adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 579-88
- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 63-68
- Delis DC. Neuropsychological assessment of learning and memory. In F. Boller & J. Grafman (Eds.). *Handbook of neuropsychology (Vol.3)*. Amsterdam: Elsevier. 1989.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test (CVLT). Adult Version (Research ed.). San Antonio, TX: Psychological corporation. 1987.
- Derrfuss J, Brass M, Neumann J, von Cramon DY. Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:22-34.
- Dickerson F, Boronow JJ, Ringer N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 21: 75-83.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services* 2004; 55: 54-58
- Dickerson FB , Ringel NB, Boronow JJ. Neuropsychological deficits in chronic schizophrenics. Relationship with symptoms and behavior. *J Nerv Dis* 1991; 179:744-749
- Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F. Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Research* 2001; 102: 21-17
- Di Stefano G, Bachevalier J, Levin HS, Song JX, Scheibel RS, Fletcher JM. Volume of focal brain lesions and hippocampal formation in relation to memory function after closed head injury in children. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 2000; 69: 210-216
- Docherty NM, Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnormal Psychology*, 1996; 105: 212-219
- Dodrill CB. A neuropsychological battery for epilepsy. *Epilepsia* 1978; 19: 611-623.
- Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Rayment V, Frangou S, The Maudsley bipolar disorder project: the effect of medication, family history and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:86-93
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
- Dunbar GC, Lishman WA. Depression, recognition-memory and hedonic tone a signal detection analysis. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 376-382.
- Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine and valproate on cognitive function. *Epilepsia*, 1990; 31:584-591

Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, Delis D, Hesselink JR, Heindel W, Gillin JC. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 55-59

Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin C. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 747-755

Dye SM, Spence SA, Bench CJ, Hirsch SR, Stefan MD, Sharma T, Grasby PM. No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 367-374.

Dyer FN, Severance LJ. Stroop interference with successive presentations of separate incongruent words and colors. *J Exp Psychol* 1973 May; 98: 438-9

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 6917-22.

El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 79-87

Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 207-212

Ernst J, Warner MH, Townes BD, Peel JH, Preston M. Age group differences on neuropsychological battery performance in a neuropsychiatric population: an international descriptive study with replications. *Arch Clin Neuropsychol* 1987; 2: 1-12.

Eson ME, Yen JK, Bourke RS. Assessment of recovery from serious head injury. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1978; 41: 1036-1042.

Everett J, Lavoie K, Gagnon J, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 123-130

Falret JP. Mémoire sur la folie à double forme. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1854; 19: 382-415.

Fama R, Sullivan EV, Shear PK, Cahn-Weiner DA, Marsh L, Lim KO, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A. Structural brain correlates of verbal and nonverbal fluency measures in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2000; 14: 29-40.

Fellows LK, Farah MJ. Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain* 2005; 128: 788-796

Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246-251

Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 293-295

Fincham JM, Carter CS, van Veen V, Stenger VA, Anderson JR. Neural mechanism of planning: a computational analysis using event-related fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2002; 99: 3346-3351

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders-clinician version (SCID-CV). American Psychiatric Press, Washington, 1997

Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophr Res*, 2001; 52: 251-259

- Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, Lebowitz BK, Strakowski SM. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003; 5:375-380
- Fletcher PC, Henson RNA. Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124: 849-881
- Freides D, Avery ME. Narrative and visual spatial recall: Assessment incorporating learning and delayed retention. *Clin Neuropsychologist* 1991; 5: 338-344
- Frey S, Petrides M. Orbitofrontal cortex: a key prefrontal region for encoding information. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 8723-8727
- Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RS. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; 29:1137-1148
- Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, Dolan RJ, Frackowiak RS, Liddle PF. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167:343-349
- Fuji DE, Wylie AM, Nathan JH. Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. *Schizophr Res* 2004; 69:67-73
- Fuster JM. Physiology of executive functions: the perception-action cycle. En: Stuss DT y Knight RT Eds. Principles of frontal lobe function. Oxford University Press, New York, pp 96-108.
- Gard D, Harrell EH, Poreh A. Cognitive deficits in schizophrenia on the WAIS-R NI sentence arrangement subtest. *J Clin Psychol* 1999; 55: 1085-1094
- Gasperoni T, Ekelund J, Huttunen M et al. Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003; 116B: 8-16
- Gershberg FB, Shimamura AP. The role of the frontal lobes in the use of organizational strategies in free recall. *Neuropsychologia* 1995; 13: 1305-1333
- Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, Berman KF. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1781-1787
- Gilvarry C, Takei N, Russell A, Rushe T, Hemsley D, Murray RM. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr Res* 2000; 41: 417-429
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1635-1640
- Glahn DC, Therman S, Manninen M. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53:624-626
- Goel V, Pullara SD, Grafman J. A computational model of frontal lobe dysfunction: working memory and The Tower of Hanoi task. *Cognitive Science* 2001, 25; 287-313
- Goel V, Grafman J. Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia* 1995, 33; 623-642
- Gold JM, Harvey Y. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clinic of North America*, 1993; 16:295-312

Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1355-1362

Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Chicago, IL, (1978): Stoelting.

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Ed. Oxford University Press, New York, 1990.

Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*. 1988;111:299-321.

Gourovich ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 639-646

Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218-222.

Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord* 2004; 82: 191-201

Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley EA, Hirsch S. Impairment on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:623-629

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen P, Goodwin G. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002a; 163: 106-110

Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002b; 40: 1586-1590

Hartman M, Bolton E, Fehnel SE. Accounting for age differences on the Wisconsin Card Sorting Test: decreased working memory, not inflexibility. *Psychol Aging* 2001; 16: 385-399.

Hatcher S, Sims R, Thompson D. The effects of chronic lithium treatment on psychomotor performance related to driving. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 275-278

Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms and diagnosis: A comparison of schizophrenic, bipolar and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997; 9: 81-89

Heaton HK, Cheloune GJ, Tally JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded. Odessa (FL): *Psychological Assessment Resources*; 1993

Heinrichs DW. Handbook of Psychiatric Measures: Quality of Life Scale (QLS). American Psychiatric Association, pp.140-141. 2000

Heinrichs RW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984; 10: 388-398

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-445

Henson RNA, Shallice T, Dolan RJ. Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain* 1999; 122: 1367-1381

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz F, McCarley RW. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1091-3.

Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:23-32.

Hoche A .Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie", *Z ges Neurol Psychiat*, 12: 540-551 [Trad. Cast. (1999): El significado de los complejos sintomáticos en psiquiatría. En: Hoche A, Kraepelin E y Bumke O: Los síntomas de la locura, Madrid, Triacastela, pp.19-33].

Hoff AL. Neuropsychological function in schizophrenia. In: Ed. Contemporary issues in the treatment of schizophrenia. Editorial, Ciudad pp:187-208

Honing A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:167-171

Humes GE, Welsh MC, Retzlaff P, Cookson N. Towers of Hanoi and London: Reliability of two executive function tasks. *Assessment* 1997, 4: 249-257

Janowsky JS, Shimamura AP, Squire LR. Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1043-1056.

Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27:305-316

Jones BP, Duncan CC, Mirsky AF, Post RM, Theodore WH. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology* 1994; 8: 55-64

Kahlbaum KL. Über cyclisches irresein. *Der irrenfreund* 1982; 10: 145-157

Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis D. WAIS-R as a neuropsychological instrument. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1991.

Kapur S, Tulving E, Cabeza R, McIntosh AR, Houle S, Craik FIM. The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Cognitive Brain Res* 1996; 4:243-249

Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med* 2001; 31:915-922

Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-1038

Kensinger EA, Clarke RJ, Corkin S. What neural correlates underlie successful encoding and retrieval? A functional magnetic resonance imaging study using a divided attention paradigm. *J Neuroscience* 2003; 23: 2407-2415

Kieseppä T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, van Erp T, Glahn D, Cannon TD, Partonen T, Kaprio J, Lönqvist J. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med* 2005; 35: 205-215

Koelega HS, Stimulant drugs and vigilance performance: A review. *Psychopharmacology* 1993; 111; 1-16.

Kocsis J, Shaw E, Stokes P et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 1993; 13: 268-275

- Koetsier GC, Volkers AC, Tulen JH, Passchier J, van den Broek WW, Bruijn JA. CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 391-397.
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EFPM, Hofman PAM, Derix MMA, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:274-280
- Kraepelin E (1920). "Die Erscheinungsformen des Irreseins", *Z ges Neurol Psychiat.*, 62: 1-29. [Trad. Cast. (1999): "Las manifestaciones de la locura". En: Hoche, A., Kraepelin, E. y Bumke, O.: Los síntomas de la locura, Madrid, Triacastela, pp. 53-86]
- Kremen WS, Faraone SV, Seidman LJ, Pepple JR, Tsuang MT. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Research* 1998; 79: 227-240
- Kruger SH, Seminowicz D, Goldapple K, Kennedy SH, Mayberg HS. State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1274-1283
- Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM, Verbal fluency in mania. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 3:177-182
- León-Carrión J. BNS. Bateria neuropsicológica Sevilla. Publicaciones de psicología aplicada. TEA ediciones. Madrid, 1999
- Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 1998; 8:313-322
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th Edition. Oxford University Press. New York. 2004
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179-186
- Liu SK, Chen WJ, Chang C-J, Lin H-N. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 311-319.
- Liu SK, Chiu C, Chang C, Hwang T, Hwu H, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159 :975-982
- Lobo A, Chamorro L, Luque A. Validación de la versión española de la Escala de Depresión y Ansiedad de Montgomery-Asberg. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 366-371
- Lopez-Larson MP, Delbello MP, Zimmerman ME, Schweirs ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:93-100
- Loring DW, Martin RC, Miador KJ, Lee GP. Psychometric construction of the Rey-Osterrieth Complex Figure: Methodological considerations and interrater reliability. *Arch Clinl Neuropsychology* 1990; 5: 1-14.
- Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand*. 1982 ;65:233-44.
- Luria AR. Frontal lobes and the regulation of behaviour. En: Pribram KH and Luria AR Eds. *Psychophysiology of the frontal lobes*. Academic Press, New York, 1973

Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, Friedman SD, Dunner DL, Renshaw PF. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 648-651

MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288:1835-1838

Mackworth NH. The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Q J Exp Psychol* 1948; 1, 6

Mackworth NH. Some factors affecting vigilance. *Advancement of Science*, 1957; 53: 389-393.

MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5(suppl2):53-61

Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *Br J Psychiatry* 2001; 178: S107-119

Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 82-96

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychoter Psychosom* 2000; 69: 2-18

Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gastó C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychoter Psychosom* 2002b; 71:39-46

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002a; 46 (suppl 1): 16-21

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004b; 6:224-232

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004a; 161: 262-270

Marusz T, Wolpert EA, Koh SD. Memory processing with lithium carbonate. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 190-192

Mason CF. Pre-illness intelligence of mental hospital patients. *J Consult Psychol* 1956; 20: 297-300

Massman PJ, Delis DC, Butters N, Dupont RM, Gillin JC. The subcortical dysfunction hypothesis of memory deficits in depression: Neuropsychological validation in a subgroup of patients. *J Clinl Exp Neuropsychol* 1992; 14: 687-706

Mayberg HS. Mapping mood: An evolving emphasis on frontal-limbic interactions. En: Stuss DT y Knight RT Eds. Principles of frontal lobe function. Oxford University Press, New York, 2002, pp: 376-391

McDonald C, Bullmore E, Sham P, Chitnis X, Suckling J, MacCabe J, Walshe M, Murray RM. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. Computational morphometry study. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 369-377

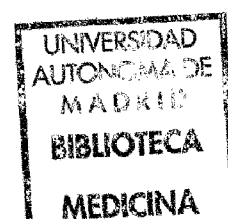
- McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizphr Res* 1997; 26:127-137
- McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 378-385
- McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 51-57
- Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G. Morphological brain changes in depression. Can antidepressants reverse them? *CNS Drugs* 2002; 16:361-372
- Milham MP, Banich MT. Anterior cingulate cortex: An MRI analysis of conflict specificity and functional differentiation. *Hum Brain Mapp* 2005;25: 328-335
- Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology* 1963; 9: 90-100
- Mitrushina MN, Boone KB, D'Elia LF. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York. 1999
- Moffoot A, O'Carroll RE, Murray C, Dougall N, Ebmeier K, Goodwin GM. Clonidine infusion increases uptake of 99mTc-Exametazime in anterior cingulate cortex in Korsakoff's psychosis. *Psychol Med* 1994; 24:53-61.
- Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson GA, Craig TJ, Fennig S. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1453-1460
- Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo PA. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arg Neuropsiquiatr* 2002; 60: 900-905.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001; 21: 7733-7741
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*. 2000; ;356:1241-12422
- Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50-54
- Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178:120-127
- Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999; 29: 1307-1321
- Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, Villareal V, Bowden C, Soares JC. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 2005; 379: 122-126
- Nasrallah HA. Neurodevelopmental aspects of bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1-2
- Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med* 2000; 30: 679-691.

- Nelson EB, Sax KW, Strakowski SM. Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:137-139
- Nohara S, Suzuki M, Kurach M, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Saitoh O: Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia: a single photon emission computed tomography study with ^{99m}Tc-ethyl-cysteinate dimmer during a verbal learning task. *Schizophr Res*, 2000; 42: 209-222
- Nuechterlein KH. Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: Steinhauer SR, Gruzeliér JH, Zubin J. Eds. Handbook of schizophrenia, Vol 5. Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1991a, pp:397-433
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J. Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992; 18: 387-425.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Green MF. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand, suppl.* 1994; 384: 71-79.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Miklowitz D, Konishi G. Information processing anomalies in the early course of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1991b; 5: 195-196.
- Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr Bulletin* 1986, 12, 408-426.
- Nuechterlein KH, Parasuraman R, Jiang Q. Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science* 1983; 22: 327-329
- Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 5: 43-52
- Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (Suppl 1):S60-65.
- Ostrosky-Solis F, Ramirez M, Ardila A. Effects of culture and education on neuropsychological testing: a preliminary study with indigenous and nonindigenous population. *Appl Neuropsychol.* 2004;11:188-195
- Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, Gray S. Beneficial behavioural effects of lamotrigina in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17:715-722
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003; 170: 225-234
- Paolo AM, Tröster AI, Ryan JJ. Test-retest stability of the California Verbal Learning Test in older persons. *Neuropsychology* 1997; 11: 613-616
- Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 748-754
- Park S, Holfman PS. Schizophrenics show special working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:975-982
- Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994; 22: 171-177
- Pérez Jiménez JP. Evaluación neuropsicológica del síndrome deficitario en la esquizofrenia. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2003

- Pontius AA, Yudowitz BS. Frontal lobe system dysfunction in some criminal actions as shown in the narratives test. *J Nerv Ment Disease* 1980; 168: 111-117.
- Prevey ML, Delaney RC, Kramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effects of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. *Arch Neurol* 1996; 53: 1008-1016
- Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertch A, Klosterkötter J. Dimensions of working memory disfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 259-268
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226
- Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, Siegel S, Kanes S, Gur RE. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1004-1015
- Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatry Research* 1988; 22: 21-28
- Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical applications (2nd ed.). 1993. Tucson, AZ: Neuropsychology Press
- Rennie TAC. Prognosis in manic-depressive psychoses. *Am J Psychiatry*, 1942; 98: 801-814
- Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Les Archives de Psychologie* 1941 ; 28 : 286-340
- Riehemann S, Volz HP, Stutzer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:66-71
- Robertson HA, Kutcher SP, Lagace DC. No evidence of attentional deficits in stabilized bipolar youth relative to unipolar and control comparators. *Bipolar Disord* 2003; 5: 330-339
- Robertson G, Taylor PJ. Some cognitive correlates of schizophrenia illnesses. *Psychol Med* 1985; 15: 81-98
- Rodríguez Fornells A, Rodríguez Martínez A, Jarne A, Soler R, Miarons R, Grau A. Estudio factorial y adaptación de la Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia (QLS). *Revista de Psicología General y Aplicada* 1995; 48: 353-364
- Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martinez-Larrea A, Fañiañas L. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:1110-2.
- Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Stratta P. Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 333-339
- Rosvold HE, Mirsky A, Sarason I, Bransome ED Jr, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*, 1956, 20, 343-350.
- Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30: 1025-1036
- Rund BR, Orbeck AL, Landro NI. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 207-212.

- Ryabowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Kapelski P, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J Neural Transm*, 2005; 112: 1575-1582
- Salgado-Pineda P, Junque C, Vendrell P, Baeza I, Bargallo N, Falcon C, Mernardo M. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage* 2004; 21: 840-847
- Sánchez Morla E, García Jiménez MA, Martínez Mena J, Sánchez Honrubia RM, Martínez Vizcaíno V, Solera Martínez M, Santos JL. P50 suppression in bipolar and schizophrenic patients. . *Congreso Europeo de Psiquiatría. Munich, Abril 2005*.
- Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr., Rothblat LA. Meditational factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 979-986
- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:905-916
- Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch LB, Baer L, Reid T, Jenike MA. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000; 14:141-151
- Savard RJ, Rey AC, Post RM. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 297-304
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216-235
- Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, West SA, Stanton SP. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 15: 784-786.
- Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 420-423.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmermann ME, DelBello MP, Keck PE, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the Continuous Performance Test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 139-141
- Saykin A, Gur RC, Gur RE, Mozley D, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48:618-624
- Schacter DL, Wagner AD. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 1999; 9:7-24
- Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Munro CA, Rivkin P, Rao VA, Diaz-Asper CM, Pulver AE, Pearlson GD. Neuropsychological functioning in schizophrenia versus bipolar disorder. *International Congress in Schizophrenia Research. Savannah, Georgia (EEUU). April, 2005*
- Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002; 53: 31-44
- Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth Complex Figure: effects of duration of illness. *J Clin Experimental Neuropsychology* 2003; 25: 949-964
- Selemon LD, Rajkowska G. Cellular pathology in the dorsolateral prefrontal cortex distinguishes schizophrenia of bipolar disorders. *Current Molecular Medicine* 2003; 3:427-436

- Sheehan DV. The Anxiety Disease. New York, Scribner's, 1983.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54:338-352
- Shimamura AP. Memory: retrieval and executive control processes. En: Stuss DT, Knight TR. Eds. Principles of frontal lobe function. Ed. Oxford University Press. New York. 2002, pp. 210-220
- Simon HA The functional equivalence of problem solving skills. *Cognit Psychol* 1975; 7: 268-288
- Smigan L, Perris C. Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med* 1983; 13: 529-536
- Soares JC, Innis RB. Brain imaging findings in bipolar disorder. En Soares JC y Gershon S. Eds: Bipolar disorders. Basic mechanisms and therapeutic implications. Marcel Dekker, New York. 2000. pp 227-252
- Spence SA, Liddle PF, Stefan MD, Hellewell JSE, Sharma T, Friston KJ, Hirsch SR, Frith CD, Murray RM, Deakin JFW, Grasby PM. Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. *Br J Psychiatry*, 2000; 176: 52-60
- Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2 Ed. New York: Oxford Univ Press, 1998.
- Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1042-1046
- Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000; 60:147-157
- Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:356-9
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002a; 4: 80-88
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004b; 29: 1734-1740
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, Delbello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005b;162:1697-705
- Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005a;10:105-16
- Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002b; 159: 1841-1847
- Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Kmetz GF, Upadhyaya VH, Tugrul KC, Bourne ML. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 49-55
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychology* 1935; 18: 643-662



- Stuss DT, Alexander MP, Palumbo CL, Buckle L, Sayer L, Pogue J. Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning task. *Neuropsychology* 1994; 8: 355-373
- Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess* 2001; 13: 230-239
- Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, Murphy KJ, Izukawa D. Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia* 2000; 38: 388-402
- Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB, Kersteen-Tucker Z, Knight RT, Pfefferbaum A. Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Res* 1993; 46:175-199
- Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Aff Disord* 2003; 73: 105-111.
- Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 674-685
- Szekeres G, Keri S, Juhasz A, Rimanoczy A, Szendi I, Czimmer C, Janka Z. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124: 1-5
- Tabarés-Seisdedos R, Arias JS, Gomez-Beneyto M, Cercós CL. Early age of onset, brain morphological changes and non-consistent motor asymmetry in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 37:225-231
- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Pallardó Y, Salazar-Fraile J, Selva G, Vilela C, Vallet M, Leal C, Gómez-Beneyto M. Similar effect of family history of psychosis on Sylvian fissure size and auditory P200 amplitude in schizophrenic and bipolar subjects. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2001; 108:29-38
- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Leal-Cercós C, Gomez-Beneyto M. Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 479-486
- Tam WC, Liu Z. Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 464-470
- Tam WC, Sewell KW, Deng H. Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 597-603
- Taylor LB. Psychological assessment of neurosurgical patients. In T. Rasmussen & R. Marino (Eds.), *Functional neurosurgery*. New York: Raven Press. 1979.
- Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 26-29
- Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40
- Tohen M, Hennen J, Zarate CA Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of major affective disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 220-228

- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 1106-1111
- Trener MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. The Stroop Neuropsychological Screening Test. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1989.
- Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet, Feline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological. *Psychol Med* 1995; 25:79-85
- Tulving E, Kapur S, Craik FIM, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 2016-2020
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 525-531
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:41-46
- Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. Decreased energy demanding processes in the frontal lobes of schizophrenics due to neuroleptics? A 31P-magneto-resonance spectroscopic study. *Psychiatry Res* 1997;76:123-129
- Wagner AW, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 1998; 281: 1188-1190
- Walker J, Curtis V, Murray RM. Schizophrenia and bipolar disorder: similarities in pathogenic mechanisms but differences in neurodevelopment. *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17(suppl 3): S11-S19
- Walker J, Curtis V, Shaw P, Murray RM. Schizophrenia and bipolar disorder are distinguished mainly by differences in neurodevelopment. *Neurotoxicity Research* 2002; 4: 427-436
- Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drugs treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res*, 1995; 22:65-95
- Waddington JL, Youssef HA. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: aging, cognitive dysfunction, course of illness and exposure to neuroleptics and lithium. *Am J Psychiatry*, 1988; 14:613-616
- Waddington JL, Brown K, O'Neill J, Mckeon P, Kinsella A. Cognitive impairment clinical course and treatment history in out-patients with bipolar affective disorder; relationship to tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1989; 19:897-902
- Warburton E, Wise RJS, Price CJ, Weiller C, Hadar U, Ramsay S, Frackowiak RS. Noum and verb retrieval by normal subjects. Study with PET. *Brain* 1996; 119:159-179
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 114-124
- Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *J International Neuropsychological Society*, 1995; 1: 525-536
- Wiedl KH, Wienöbst J, Schöttke HH, Green MF, Nuechterlein KH. Attentional characteristics of schizophrenia patients differing in learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27:687-696

Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenborg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 58-62

Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affective Disorders*, 1987; 13:83-92

Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JB, Rotrosen J. Negative symptoms and hipofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:959-965

Yurgelun-Todd D, Shi L, Zhu B et al. Olanzapine vs divalproex: Prospective comparison on self-reported cognitive function in patients with bipolar disorder (Abstract P.2.128). *J Eur Coll Neuropsychopharmacol*, 2002; 12(Suppl. 3): S308

Zajano MJ, Gorman A. Stroop interference as a function of percentage of congruent items. *Perceptual and Motor Skills*, 1986; 63: 1087-1096

Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121: 207-217

Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr. Q*, 2000; 71:309-329

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20